

# Prevención de las infecciones oportunistas en pacientes adultos y adolescentes infectados por el VIH en el año 2008

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

Panel de expertos de GESIDA y Plan Nacional sobre el Sida

**OBJETIVO.** Actualización de las recomendaciones del Grupo de Estudio de Sida (GESIDA) y la Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida (PNS) del año 2004 sobre prevención de las infecciones oportunistas en pacientes adultos y adolescentes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

**MÉTODOS.** Las recomendaciones han sido consensuadas por un grupo de expertos de GESIDA y/o del PNS tras la revisión del documento del año 2004 y las aportaciones científicas sobre la materia de los últimos 4 años. Para la clasificación de la fuerza y de la calidad de las recomendaciones se ha seguido el sistema utilizado por la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) y el Servicio de Salud Pública de Estados Unidos (USPHS).

**RESULTADOS.** En este documento se realiza una revisión pormenorizada de las medidas para prevenir las infecciones causadas por parásitos, hongos, virus, micobacterias y bacterias en el contexto de la infección por el VIH y, dado el incremento de la inmigración en España, se han incorporado al documento las profilaxis de las infecciones importadas. Para cada grupo de patógenos se han dado recomendaciones para prevenir la exposición a los mismos y para su profilaxis primaria y secundaria. También se han establecido unos criterios para la retirada de las profilaxis en pacientes que tienen una buena respuesta al tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA).

**CONCLUSIONES.** El TARGA es la mejor estrategia para prevenir las infecciones oportunistas en pacientes infectados por el VIH. Sin embargo, las profilaxis continúan siendo necesarias en los países con pocos recursos económicos y también en los países desarrollados en pacientes en los que se realiza un diagnóstico tardío de la infección por el VIH, en pacientes inmunodeprimidos que no desean o no pueden tomar TARGA, en aquellos en los que éste fracasa y en el

pequeño grupo de infectados que son incapaces de recuperar cifras adecuadas de linfocitos T CD4+ a pesar de una buena inhibición de la replicación del VIH con TARGA.

**Palabras clave:** VIH. Infecciones oportunistas. Profilaxis. Retirada de la profilaxis. Tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA).

2008 prevention of opportunistic infections in HIV-infected adolescents and adults guidelines

Recommendations of GESIDA/National AIDS Plan

**OBJECTIVE.** To provide an update of 2004 Guidelines from the Spanish AIDS Study Group (GESIDA) and the National AIDS Plan (PNS) committee on the prevention of opportunistic infections in adult and adolescent HIV-infected patients.

**METHODS.** These consensus recommendations have been produced by a group of experts from GESIDA and/or the PNS after reviewing the 2004 document and the scientific advances in this field in the last four years. The system used by the Infectious Diseases Society of America and the United States Public Health Service has been used to classify the strength and quality of the data.

**RESULTS.** This document provides a detailed review of the measures for the prevention of infections caused by parasites, fungi, viruses, mycobacteria and bacteria in the context of HIV infection. Due to the increase in recent years of HIV-infected immigrants, the prevention of tropical infections have been incorporated.

Recommendations are given for preventing exposure and for primary and secondary prophylaxis for each group of pathogens. In addition, criteria are established for the withdrawal of prophylaxis in patients who respond well to highly active antiretroviral therapy (HAART).

**CONCLUSIONS.** HAART is the best strategy for the prevention of opportunistic infections in HIV-positive patients.

Nevertheless, prophylaxis is still necessary in countries with limited economic resources and also in developed countries, where late presenters are common, in immunosuppressed patients who refuse to take or who

Correspondencia: Dr. José M. Miró.  
Servicio de Enfermedades Infecciosas.  
Hospital Clínic y Provincial de Barcelona.  
Villarroya, 170. 08036 Barcelona.  
Correo electrónico: jmmiro@ub.edu

Manuscrito recibido el 14-07-2008; aceptado el 14-07-2008.

cannot take HAART, in those in whom HAART is not effective, and in the small group of infected patients with inadequate recovery of CD4+ T-lymphocyte counts despite good inhibition of HIV replication induced by HAART.

**Key words:** HIV. Opportunistic infections. Prophylaxis. Withdrawal of prophylaxis. Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART).

## Introducción

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

Sabemos desde hace algunos años que la inhibición de la replicación viral por el TARGA evita el deterioro inmune en los pacientes infectados por el VIH. Además, en aquellos con enfermedad avanzada, estos tratamientos dan lugar, a partir de 3 a 6 meses, a un aumento paulatino de

linfocitos T CD4+ *naïve* y de memoria que tienen capacidad de proliferar *in vitro* y de generar citocinas en respuesta a patógenos oportunistas. Además, se recupera la respuesta retardada a antígenos y se normaliza progresivamente la activación inmune inespecífica<sup>5,6</sup>.

Sin género de dudas, el TARGA es la mejor estrategia para prevenir las infecciones oportunistas en estos enfermos; lo que no equivale a decir que debemos olvidarnos de las profilaxis. En la práctica clínica, estas últimas continúan siendo necesarias en los países con pocos recursos económicos y también en los países desarrollados en bastantes pacientes en los que se realiza un diagnóstico tardío de la infección por el VIH, en pacientes muy inmunodeprimidos hasta que el TARGA logra sus efectos, en los que no desean o no pueden tomar TARGA, en aquellos en los que éste fracasa y en el pequeño grupo de infectados que son incapaces de recuperar cifras adecuadas de linfocitos CD4 a pesar de una buena inhibición de la replicación viral con TARGA<sup>7</sup>. En un estudio efectuado por la Red de Investigación de Sida en España entre los años 2004 y 2005<sup>8</sup>, un tercio de los nuevos pacientes diagnosticados de infección por el VIH tenían menos de 200 linfocitos CD4/ $\mu$ l y un 19% tenía criterios de sida, por lo que tendrían que recibir profilaxis primaria o secundaria de las infecciones oportunistas. Además, en los últimos años ha aumentado de forma notable la inmigración en España, y se calcula que el 29% de los nuevos pacientes infectados por el VIH son inmigrantes, por lo que los facultativos que atienden a estos pacientes deben conocer muy bien el manejo de las enfermedades infecciosas importadas.

Por todos los motivos antes expuestos y con el fin de publicar de forma simultánea estas recomendaciones con las de tratamiento de las infecciones oportunistas<sup>9</sup>, la Junta Directiva de GESIDA y la Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida han considerado conveniente la actualización de sus recomendaciones del año 2004 sobre prevención de las infecciones oportunistas en pacientes adultos y adolescentes infectados por el VIH<sup>10</sup>, incorporando las aportaciones de estos últimos años así como las profilaxis de las infecciones importadas. Para la clasificación de la fuerza y de la calidad de las recomendaciones se ha seguido el sistema utilizado por la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) y el Servicio de Salud Pública de Estados Unidos (USPHS) (tabla 1)<sup>11</sup>.

## Profilaxis de las infecciones por parásitos

La mayoría de las enfermedades parasitarias en pacientes infectados por el VIH se deben a reactivaciones de infecciones latentes en situaciones de inmunodepresión profunda, y su incidencia refleja la prevalencia de los distintos parásitos en la población general<sup>12</sup>. Algunas de estas reactivaciones se pueden prevenir con quimioprofilaxis.

### *Pneumocystis jiroveci* (antes *Pneumocystis carinii*) (tabla 2)

*P. jiroveci* es un hongo, pero se incluye en este apartado porque su profilaxis y tratamiento se lleva a cabo con fármacos antiparasitarios y no con antifúngicos. La taxonomía del organismo ha cambiado. En la actualidad se reserva el nombre de *P. jiroveci* a la especie que infecta a los

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

Fuerza de la recomendación	
<b>A</b>	<b>Ofrecer siempre.</b> Existen pruebas muy sólidas que avalan la eficacia y el beneficio clínico de la recomendación
<b>B</b>	<b>Ofrecer por lo general.</b> Las pruebas que avalan su eficacia <i>a</i> ) no son muy sólidas o <i>b</i> ) son sólidas pero el beneficio clínico de la recomendación es limitado
<b>C</b>	<b>Opcional.</b> <i>a</i> ) No existen pruebas concluyentes que avalen la recomendación o que la refuten o <i>b</i> ) las pruebas que avalan su eficacia no compensan los posibles efectos indeseables (toxicidad, interacciones medicamentosas), el precio o soluciones alternativas
<b>D</b>	<b>No ofrecer por lo general.</b> Existen pruebas, de moderada solidez, que muestran <i>a</i> ) falta de eficacia o <i>b</i> ) que existe el riesgo de efectos indeseables
<b>E</b>	<b>No ofrecer nunca.</b> Existen pruebas sólidas que muestran que la recomendación es ineficaz o supone un riesgo para el paciente
Calidad de las pruebas en las que se basa la recomendación	
<b>I</b>	Al menos un ensayo clínico aleatorizado y controlado bien diseñado
<b>II</b>	Al menos un ensayo clínico bien diseñado pero no aleatorizado o un estudio de cohortes o un estudio de casos y controles (preferiblemente multicéntrico) o múltiples series de casos o bien resultados espectaculares en estudios no controlados
<b>III</b>	Opiniones de profesionales con gran experiencia clínica en la materia, estudios descriptivos o recomendaciones de comités de expertos

**TABLA 2. Profilaxis de enfermedades oportunistas producidas por parásitos en pacientes adultos y adolescentes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)**

Patógeno	Profilaxis primaria		
	Indicación	Primera opción	Alternativas
<i>Pneumocystis jiroveci</i>	CD4 < 200/μl Candidiasis oral FOD > 20 días Enfermedad que define sida <sup>a</sup>	TMP-SMZ <sup>a</sup> , 1 comprimido “forte” TDS <sup>b,c</sup>	TMP-SMZ, 1 comprimido “forte”, QD TMP-SMZ, 1 comprimido normal <sup>d</sup> QD Dapsona (50 mg/BID o 100 QD) Dapsona (100 mg DDS) + pirimetamina (50 mg DDS) + ácido fólico (15 mg DDS) Dapsona (50 mg QD) + pirimetamina (50 mg UDS) + ácido fólico (15 mg UDS) Dapsona (200 mg UDS) + pirimetamina (75 mg UDS) + ácido fólico (15 mg UDS) Pentamidina en aerosol (300 mg) o intravenosa (300 mg) cada 28 días Atovaquona 1.500 mg QD con/sin pirimetamina (50-75 mg UDS) + ácido fólico (15 mg UDS) Sulfadiacina (1 g BID) + pirimetamina (25 mg QD) + ácido fólico (15 mg QD) Sulfadoxina-pirimetamina 1 comprimido DDS
<i>Toxoplasma gondii</i>	Ac-anti-toxoplasma y CD4 < 100/μl	TMP-SMZ, 1 comprimido “forte” TDS	TMP-SMZ, 1 comprimido “forte”, QD <sup>e</sup> TMP-SMZ, 1 comprimido normal QD Dapsona (100 mg DDS) + pirimetamina (50 mg DDS) + ácido fólico (15 mg DDS) Dapsona (50 mg QD) + pirimetamina (25 mg DDS) + ácido fólico (15 mg UDS) Dapsona (100 mg UDS) + pirimetamina (75 mg UDS) + ácido fólico (15 mg UDS) Pirimetamina (50 mg TDS) + ácido fólico (15 mg TDS) Atovaquona (1.500 mg QD) con/sin pirimetamina 25 mg QD + ácido fólico (15 mg QD) Sulfadoxina-pirimetamina 1 comprimido DDS
Patógeno	Profilaxis secundaria		
	Indicación	Primera opción	Alternativas
<i>Pneumocystis jiroveci</i>	Neumonía por <i>P. jiroveci</i>	TMP-SMZ, 1 comprimido “forte” TDS TMP-SMZ, 1 comprimido “forte”, QD	Dapsona (50 mg BID o 100 mg QD) Dapsona (50 mg QD) + pirimetamina (50 mg UDS) + ácido fólico (15 mg UDS) Pentamidina en aerosol (300 mg) o intravenosa (300 mg) cada 28 días Atovaquona 1500 mg QD con/sin pirimetamina (50-75 mg UDS) + ácido fólico (15 mg UDS) Sulfadiacina (1 g BID) + pirimetamina (25 mg QD) + ácido fólico (15 mg QD) Sulfadoxina-pirimetamina 1 comprimido UDS
<i>Toxoplasma gondii</i>	Toxoplasmosis cerebral	Sulfadiacina (1 g BID) + pirimetamina (25 mg QD) + ácido fólico (15 mg QD) Sulfadiacina (1 g BID TDS) + pirimetamina (50 mg TDS) + ácido fólico (15 mg TDS) +	Clindamicina (600 mg/8 h) + pirimetamina (25 mg QD) + ácido fólico (15 mg QD) Azitromicina (500-1.000 mg QD) + pirimetamina (25 mg QD) + ácido fólico (15 mg QD) TMP-SMZ 1 comprimido “forte”, BID Sulfadoxina-pirimetamina 1 comprimido DDS
<i>Leishmania infantum</i>	Leishmaniasis visceral	Anfotericina complejo lipídico 3 mg/kg i.v., cada 3 semanas Anfotericina liposomal 3-5 mg/kg i.v., cada 2-4 semanas Antimonio pentavalente 850 mg mensual	Anfotericina B desoxicolato <sup>f</sup> Miltefosina oral <sup>f</sup> Pentamidina i.v. (300 mg cada 3-4 semanas) <sup>f</sup>
<i>Isospora belli</i>	Diarrea crónica	TMP-SMZ, 1 comprimido normal QD TMP-SMZ, 1 comprimido “forte” QD	Ciprofloxacino (500 mg TDS)

<sup>a</sup>Excepto en casos de tuberculosis y cifra de CD4 superior a 350/μl.

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

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

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

<sup>e</sup>Se aconseja un comprimido “forte” al día en pacientes con inmunodepresión grave, en los que reciben simultáneamente fármacos que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de TMP-SMZ (p. ej., rifampicina) y en los que tienen valores muy altos de anticuerpos IgG anti-*Toxoplasma*.

<sup>f</sup>Véase texto.

Ac: anticuerpo; BID: dos veces al día; DDS: 2 días a la semana; FOD: fiebre de origen desconocido; i.v.: por vía intravenosa; QD: una vez al día; TDS: 3 días a la semana; TMP-SMZ: trimetoprima-sulfametoxazol; UDS: 1 día a la semana.

seres humanos y se denomina *P. carinii* a la especie que infecta a los roedores<sup>13</sup>; a pesar del cambio de nomenclatura, se puede mantener el acrónimo PCP. La neumonía por *P. jiroveci* puede aparecer cuando la cifra de linfocitos T CD4+ es inferior a 200/ $\mu$ l. Ha sido la enfermedad indicativa de sida más frecuente y la primera en la que se demostró la eficacia de la quimioprofilaxis. Aunque su incidencia ha disminuido con el TARGA<sup>3,15,16</sup>, sigue siendo la forma más común de manifestación de sida en pacientes que no saben que están infectados por el VIH. En los países que carecen de TARGA sigue teniendo una prevalencia muy elevada<sup>17</sup>.

### Medidas para prevenir la exposición al patógeno

Tradicionalmente se ha asumido que *P. jiroveci* penetra al organismo por vía respiratoria durante la infancia dando lugar a una infección latente que puede reactivarse en situaciones de inmunodepresión grave<sup>18</sup>. Se han comunicado datos que sugieren que la infección puede transmitirse de pacientes con neumonía por *P. jiroveci* a personas susceptibles, aunque la transmisión entre enfermos debe ser muy baja, si es que llega a ocurrir<sup>19,20</sup>. En conclusión, en el momento actual no se dispone de datos suficientes para recomendar el aislamiento respiratorio de pacientes con neumonía por *P. jiroveci* (CIII).

### Profilaxis primaria

Debe iniciarse cuando la cifra de linfocitos T CD4+ sea inferior a 200/ $\mu$ l o siempre que exista alguna enfermedad definitiva de sida, candidiasis oral o fiebre inexplicada de más de 20 días de duración (AI). Puede considerarse la profilaxis cuando el porcentaje de linfocitos T CD4+ sea inferior al 14% o cuando la cifra de linfocitos T CD4+ esté entre 200 y 250/ml y no se pueda controlar al paciente cada 3 meses<sup>21</sup> (BII). Se está describiendo con frecuencia creciente el desarrollo de infecciones oportunistas (por *P. jiroveci* o por otros microorganismos relacionados con estadios avanzados de la infección por el VIH) en las primeras semanas que siguen al inicio del TARGA: este fenómeno, conocido como síndrome inflamatorio de reconstitución inmune, aparece más frecuentemente en los pacientes que inician el TARGA en fases de inmunodepresión avanzada (habitualmente con recuentos de linfocitos CD4+ inferiores a 100/ml), hecho que en sí mismo ya justifica el inicio de profilaxis. Sin embargo, dicho síndrome se relaciona también muy especialmente con la caída brusca de la carga viral como consecuencia del TARGA recientemente iniciado<sup>9,22</sup>. Aunque no existen recomendaciones explícitas para aplicar profilaxis primaria en los pacientes en los que pueda esperarse un descenso rápido de la carga viral (> 2,5 log en el primer mes de TARGA) y cuyo recuento de linfocitos CD4+ no justifique el inicio de dicha profilaxis, en estos casos es recomendable mantener una actitud expectante ante posibles síntomas de infecciones oportunistas que puedan corresponder a este síndrome de reconstitución inmune<sup>9</sup>.

La combinación de trimetoprima-sulfametoxazol (TMP-SMZ) se considera el fármaco de elección por su eficacia, comodidad y relación entre coste y beneficio (AI). Los primeros estudios se llevaron a cabo con dosis diarias de TMP-SMZ de 160/800 mg (1 comprimido "forte")<sup>1</sup> pero posteriormente se ha demostrado que la tolerancia es mejor y la eficacia similar con tres comprimidos "forte" a la se-

mana (AI) o con un comprimido "normal" (80/400) todos los días (AI)<sup>23,24</sup>. Si se presentan reacciones de hipersensibilidad debe intentarse la desensibilización antes de prescribir un fármaco alternativo<sup>25</sup>. Como régimen profiláctico de segunda elección se considera la dapsona (BI)<sup>26</sup> (aunque pertenece al grupo sulfa, no siempre se observa hipersensibilidad cruzada con sulfametoxazol) o dapsona/pirimetamina (BI)<sup>27,28</sup>. También existe amplia experiencia con la administración de pentamidina en aerosol (debe administrarse con un equipo especial, Respirgard® II o Fisoneb®) (BI)<sup>29</sup>, aunque este régimen es menos eficaz que el de TMP-SMZ o dapsona y no protege frente a formas extrapulmonares u otras infecciones, como toxoplasmosis<sup>30</sup>. Entre sus inconvenientes destacan el broncoespasmo y el sabor metálico. Además, puede ocasionar problemas en el entorno sanitario, con riesgo de diseminación de tuberculosis, por lo que el aerosol se debe administrar en un local aislado y bien ventilado. Cuando no puedan reunirse unas condiciones ambientales seguras para la administración de pentamidina en aerosol y el paciente presente intolerancia o alergia (refractaria a las medidas de desensibilización) a todos los derivados del grupo sulfa y al atavaquone, puede considerarse la administración de pentamidina intravenosa mensual (CIII)<sup>31</sup>.

La atovaquona puede ser otra alternativa a pacientes con intolerancia a las sulfamidas (BI)<sup>32,33</sup>. Otras alternativas válidas pero menos estudiadas son sulfadiazina-pirimetamina y sulfadoxina-pirimetamina (BII)<sup>34,35</sup>, que pueden requerir la administración de más de un fármaco, dificultando por tanto el cumplimiento de la profilaxis o el TARGA.

### Profilaxis secundaria

Tras una neumonía por *P. jiroveci* se debe administrar profilaxis secundaria para prevenir recidivas (AI). El TMP-SMZ (un comprimido "forte" a diario o 3 días por semana) es más eficaz que la pentamidina en aerosol para prevenir recidivas locales y/o extrapulmonares<sup>36,37</sup> (AI).

### Retirada de las profilaxis

La profilaxis primaria se puede retirar en aquellos enfermos con TARGA durante más de 6 meses que tengan una carga viral indetectable y una cifra de linfocitos T CD4+ superiores a 200/ $\mu$ l durante al menos 3 meses (AI)<sup>38-42</sup>. Esos mismos criterios son válidos para la suspensión de la profilaxis secundaria (AI)<sup>38,39,42-46</sup>, pero si el episodio de PCP tuvo lugar con recuentos de linfocitos T CD4+ por encima de 200/ $\mu$ l, probablemente dicha profilaxis secundaria debería mantenerse indefinidamente (CIII)<sup>24</sup>. Por el contrario, en algunos estudios con un número reducido de pacientes se ha sugerido la posible retirada de la profilaxis (primaria o secundaria) en los pacientes que reciben TARGA con viremia del VIH indetectable de forma sostenida, pero cuyos recuentos de linfocitos T CD4+ se mantienen en una meseta por debajo de 200/ $\mu$ l<sup>47</sup>. Aunque esta recomendación se basa en el beneficio inmunológico que supone la supresión estable de la replicación viral, no existen datos suficientes para su establecimiento definitivo (CIII). La retirada de las profilaxis reduce la toxicidad farmacológica, simplifica el tratamiento y puede facilitar el cumplimiento del TARGA porque se reduce el número de pastillas. A largo plazo podría contribuir a reducir la prevalencia de PCP al preservar el TMP-SMZ,



como fármaco de elección, para su utilización en condiciones más favorables en los pacientes con CD4+ por debajo de 200/ $\mu$ l<sup>42</sup>. Se han descrito algunos casos de recidiva de la enfermedad tras la retirada de la profilaxis. En general, estos pacientes tenían edad avanzada, habían desarrollado la neumonía por *P. jiroveci* con cifras de linfocitos T CD4+ superiores a 200/ $\mu$ l, tenían otro tipo de inmunosupresión (p. ej., linfoma) o habían abandonado el TARGA.

### Reinicio de la profilaxis

Aunque no hay datos definitivos al respecto, se aconseja reanudar la profilaxis si la cifra de linfocitos T CD4+ desciende de 200/ $\mu$ l (AIII) o el paciente presenta un episodio de neumonía por *P. jiroveci* (CIII)<sup>48</sup>. Probablemente esta necesidad de reiniciar la profilaxis es aún más inevitable si la depresión inmunológica acontece en el contexto de un mal control de la replicación del VIH, frente a lo que sucede cuando el descenso de CD4+ obedece a otros factores (p. ej., tratamiento con interferón) junto con una viremia del VIH indetectable.

Finalmente, aunque se han descrito fracasos de la profilaxis debido a la aparición de mutaciones en el gen de la dihidropteroatosintasa (DHPS) de *P. jiroveci*, su prevalencia en España es baja y su significado clínico incierto<sup>49</sup>.

### *Toxoplasma gondii* (tabla 2)

La toxoplasmosis cerebral es la encefalitis más común en el sida y ocurre en pacientes cuya cifra de linfocitos T CD4+ es inferior a 100/ $\mu$ l. Esta infección puede complicar el curso de un 10-20% de los enfermos infectados por el VIH con serología positiva para *T. gondii*<sup>50</sup> aunque su incidencia ha descendido por el uso de TMP-SMZ y TARGA.

### Medidas para prevenir la exposición al patógeno

*T. gondii* se adquiere por el consumo de carne, huevos, verduras y hortalizas contaminados y por exposición a heces de gato<sup>25,51</sup>. Los pacientes con serología negativa deben comer la carne bien hecha (el interior no debe estar rosado). Aquellos pacientes que no quieran renunciar a la carne poco hecha, pueden congelarla previamente a una temperatura inferior a -20 °C. También deben lavar bien la fruta y la verdura para evitar la infección (BIII). Se aconseja el lavado de manos tras haber tocado carne cruda, verduras o tierra (jardinería) (BIII). Si se tiene un gato como animal de compañía, se le debe alimentar con dietas comerciales y la carne que consuma también debe estar bien hecha. Además, se deben limpiar sus excretas a diario con guantes (BIII).

### Profilaxis primaria

Debe iniciarse el tratamiento profiláctico en enfermos con serología positiva (anticuerpos IgG anti-*Toxoplasma*) y cifras de linfocitos T CD4+ inferiores a 100/ $\mu$ l (AII), aunque algunos autores recomiendan iniciarla con un recuento de linfocitos T CD4+ menor de 200/ $\mu$ l (BII). Los primeros trabajos de profilaxis fueron estudios observacionales retrospectivos de enfermos con profilaxis para *P. jiroveci* con TMP-SMZ. La toxoplasmosis se puede prevenir con un comprimido diario normal de TMP-SMZ (80/400) o un comprimido "forte" (160/800) 3 días por semana (AII)<sup>27,51,53</sup>. Sin embargo, se aconseja un comprimido "forte" diario en pacientes con inmunodepresión grave, en los que reciben si-

multáneamente fármacos que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de TMP-SMZ (p. ej., rifampicina) y en los que tienen valores muy elevados de anticuerpos IgG anti-*Toxoplasma* (BII)<sup>54,55</sup>. En enfermos que no toleran el TMP-SMZ se puede administrar dapsona en combinación con pirimetamina y ácido fólico (BI), atovaquona (sola o en combinación con pirimetamina y ácido fólico) (CIII), pirimetamina (CI) o sulfadoxina-pirimetamina (BII)<sup>24,27,35,51,52,56,57</sup>. Es preciso recordar que ciertos regímenes activos frente a *P. jiroveci* (dapsona, pentamidina inhalada) no son eficaces frente a *T. gondii* y, por tanto, si se están administrando en pacientes con cifras de CD4+ por debajo de 100/ $\mu$ l y con serología positiva frente a *T. gondii* debe modificarse el régimen de profilaxis incluyendo una pauta activa contra este parásito (AII)<sup>58</sup>.

### Profilaxis secundaria

En la época previa al TARGA, si no se administraba tratamiento de mantenimiento, la toxoplasmosis cerebral recidivaba en el 60-100% de los casos entre los 6 a 12 meses tras finalizar el tratamiento de inducción<sup>59</sup>. Hoy día aún persiste el riesgo de recidiva, lo que hace necesaria la administración de pautas de profilaxis secundaria. De éstas, la más eficaz es la combinación de pirimetamina con sulfadiacina, que puede administrarse a diario o a días alternos (AI)<sup>37,60,61</sup>. En caso de que no se pueda administrar sulfadiacina, ésta se puede cambiar por clindamicina (BI), aunque la actividad frente a *T. gondii* es menor que con los regímenes que incluyen sulfadiazina, y se pierde la eficacia de éstos frente a *P. jiroveci*<sup>37,60</sup>. Si hay intolerancia a ambos fármacos, existe muy poca experiencia con otras alternativas. En estos enfermos se recomienda mantener el tratamiento con el fármaco que se ha usado en la fase aguda<sup>9,37,51,62-75</sup>: pirimetamina sola o asociada a atovaquona, azitromicina, minociclina o doxicilina, 5-fluorouracilo y clindamicina, y minociclina o doxiciclina con sulfadiacina (CIII). Igualmente, existe muy poca experiencia con dapsona y pirimetamina<sup>72</sup> o con cotrimoxazol (CIII)<sup>62</sup>. También se ha utilizado claritromicina (1 g/12 h) en lugar de azitromicina, pero no se recomienda dado que la claritromicina a esas dosis se asoció con exceso de mortalidad en un estudio de profilaxis frente al *Mycobacterium avium complex* (MAC)<sup>76</sup>. En casos de intolerancia a la profilaxis de pirimetamina y sulfadiazina, o dificultades (por el elevado número de comprimidos) para combinar este régimen con el TARGA, y manteniendo viremia del VIH indetectable, en algunas ocasiones se ha sustituido dicha profilaxis por TMP/SMZ (1 comprimido "forte" de 160/800 mg dos veces al día) (CIII)<sup>62</sup>.

### Retirada de las profilaxis

Aunque no se dispone de muchos estudios, se considera que la profilaxis primaria puede suspenderse cuando se cumplen los requisitos de retirada de la profilaxis primaria para *P. jiroveci*: TARGA durante al menos 6 meses, con respuesta inmunológica y virológica durante un mínimo de 3 meses (una cifra de linfocitos T CD4+ superior a 200/ $\mu$ l y la carga viral indetectable) (AI)<sup>77-80</sup>. Un ensayo clínico y varios estudios de cohorte demuestran que la profilaxis secundaria se puede suspender cuando se cumplan los mismos criterios de retirada de la profilaxis primaria y a ser posible después de al menos 12 meses de TARGA y manteniendo una estrecha vigilancia clínica y neurorrá-

diológica después de retirar la profilaxis (BII)<sup>43,51,77,81-85</sup> (tabla 3).

**Reinicio de la profilaxis**

Al igual que se indicaba en relación con la profilaxis de *P. jiroveci* y con argumentos de similar consistencia, en general se recomienda reiniciar la profilaxis frente a *T. gondii* cuando el recuento de linfocitos T CD4+ descienda por debajo de 100 o 200/μl o si se produce un episodio de toxoplasmosis cerebral (AIII)<sup>37,48,51</sup>.

**Leishmania spp.** (tabla 2)

La leishmaniasis visceral es una de las parasitosis asociadas al VIH más frecuentes en España y otros países mediterráneos. Se presenta en individuos muy inmunodeprimidos y su prevalencia varía en función de la presencia de *Leishmania infantum* (agente causal) en los reservorios (en nuestro medio, cánidos). Existen algunas pruebas de que el TARGA ha modificado la incidencia de la leishmaniasis visceral<sup>86-88</sup> y ha reducido sus recidivas en pacientes infectados por el VIH<sup>86,89</sup>. Sin embargo, pueden ocurrir recidivas en pacientes que permanecen con una cifra baja de linfocitos T CD4+ a pesar del TARGA<sup>89</sup>.

**Medidas para prevenir la exposición al patógeno**

Es probable que la leishmaniasis pueda transmitirse de persona a persona por el intercambio de jeringuillas<sup>88,90</sup>, lo que constituye un argumento más para desaconsejar esa práctica (CIII). Por otra parte, en áreas donde los reservorios caninos presenten una elevada prevalencia de infección debería evitarse al perro como animal de compañía (CIII).

**Profilaxis primaria**

No se ha establecido ninguna profilaxis primaria para esta infección.

**Profilaxis secundaria**

En la época anterior al TARGA, la incidencia acumulada de recaídas tras un primer episodio de leishmaniasis visceral tratado correctamente era del 60% a los 6 meses y 90% a los 12 meses<sup>90,91</sup>. En la actualidad el riesgo de recidiva de leishmaniasis tras la curación de la infección inicial constituye todavía un problema no infrecuente en el manejo de estos pacientes. Sin embargo, se ha observado una reducción significativa de dicho riesgo, en relación con la administración completa del tratamiento de inducción anti-*Leishmania*, seguido de un régimen de profilaxis secundaria, junto con el TARGA, especialmente si éste se acompaña de un control óptimo de la replicación viral y una suficiente recuperación inmunológica (incremento de linfocitos CD4+ > 100 céls./μl)<sup>92,93</sup> (BII). El valor de la profilaxis secundaria en pacientes infectados por el VIH ha sido probado en un estudio español, multicéntrico, prospectivo y aleatorizado que comparó la eficacia de anfotericina B complejo lipídico (3 mg/kg/día, cada 21 días) con otro grupo control. El análisis por intención de tratar a los 12 meses mostró que el 50% de los pacientes que recibieron profilaxis estaba libre de recidivas frente al 22% del grupo control (BI)<sup>94</sup>. También se ha evaluado en estudios observacionales la anfoterina B liposomal con regímenes diversos<sup>95,96</sup>. En un estudio español que incluyó 17 pacientes, el 79% estaba libre de enfermedad a los 12 meses de seguimiento<sup>96</sup>. La dosis y la periodicidad de administración de las anfotericinas liposomales en la profilaxis secundaria de *Leishmania* no está bien definida, oscilando entre 3-5 mg/kg/día cada 14, 21 o 28 días (tabla 2) (BII). En un estudio retrospectivo no aleatorizado se encontró que la profilaxis secundaria con una dosis mensual de 850 mg de antimonio pentavalente (Glucantime) reducía la frecuencia de recidivas de leishmaniasis visceral en comparación con controles históricos y con un grupo tratado con alopurinol<sup>91</sup>, hallazgos que no han sido confirma-

TABLA 3. Criterios de retirada y reanudación de las profilaxis de infecciones oportunistas en pacientes adultos y adolescentes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana que reciben tratamiento antirretroviral de gran actividad

Patógeno	Criterios para suspender la profilaxis		Criterios para reanudar la profilaxis
	Primaria	Secundaria	
Citomegalovirus	No aplicable	Retinitis por CMV inactiva ≥ 6 meses CD4 > 100-150/μl ≥ 6 meses CV indetectable Antigenemia (o PCR) para CMV negativa	CD4 < 100/μl
<i>Mycobacterium avium</i>	No aplicable	CD4 > 100/μl ≥ 6 meses CV indetectable	CD4 < 100/μl
<i>Cryptococcus neoformans</i>	No aplicable	Ausencia de síntomas y CD4 > 100/μl 3-6 meses y CV indetectable	CD4 < 100 Antígeno criptocócico negativo que revierte a positivo
<i>Pneumocystis jiroveci</i>	TARGA (> 6 meses), y CD4 > 200/μl > 3 meses y CV indetectable	TARGA (> 12 meses), y CD4 > 200/μl > 3 meses y CV indetectable	CD4 < 200/μl
<i>Toxoplasma gondii</i>	TARGA (> 6 meses), y CD4 > 200/μl > 3 meses y CV indetectable	TARGA (≥ 12 meses), y CD4 > 200/μl > 3 meses y CV indetectable	CD4 < 200/μl
<i>Leishmania infantum</i>	No aplicable	Ausencia de recaídas > 6 meses, y CD4 > 200-350/μl > 3 meses y CV indetectable	CD4 < 200/μl

CMV: citomegalovirus; CV: carga viral; PCR: reacción en cadena de la polimerasa; TARGA: tratamiento antirretroviral de gran actividad.

dos en estudios prospectivos. La miltefosina es un fármaco de administración oral de reciente introducción, con eficacia demostrada como tratamiento supresor de mantenimiento en animales de experimentación con deficiencia de la inmunidad celular<sup>97</sup>, que ha resultado tan eficaz como la anfotericina B para tratamiento de la leishmaniasis visceral en pacientes con o sin infección por el VIH<sup>98,99</sup>; sin embargo, existe muy poca experiencia en pacientes infectados por el VIH tanto para la fase aguda como para el mantenimiento. La dosis recomendada ha sido de 100 mg/día por vía oral (CIII). La pentamidina intravenosa mensual (300 mg) podría utilizarse como alternativa en casos de intolerancia a la anfotericina y/o antimoniales o en leishmaniasis refractarias a estos u otros fármacos (CIII)<sup>100</sup>. No hay experiencia en profilaxis secundaria con paramomicina por vía parenteral<sup>101</sup>.

### **Retirada de la profilaxis**

No se puede dar una clara recomendación para la retirada de la profilaxis secundaria frente a este patógeno, pero podría considerarse su aplicación en pacientes que logran permanecer al menos 6 meses sin recaídas y que con TARGA tienen una cifra de linfocitos T CD4+ superior a 200/μl y preferiblemente 350/μl con una carga viral en plasma indetectable<sup>102</sup> y si es posible una determinación de PCR para *Leishmania* en sangre o de antígeno en orina negativas<sup>103,104</sup> (CIII) (tabla 3).

### **Otros parásitos (tabla 2)**

#### ***Cryptosporidium spp.***

Es un protozoo intracelular que produce diarrea en animales y humanos. De las especies conocidas, *C. parvum* y otras especies (*C. muris*, *C. maleagridis*) infectan al ser humano<sup>105</sup>. El parásito se adquiere por vía digestiva al ingerir agua o alimentos contaminados y por contacto con animales o humanos infectados. Produce una diarrea crónica refractaria al tratamiento en pacientes infectados por el VIH con linfocitos T CD4+ inferiores a 100/μl. Su frecuencia varía entre el 10-15% en occidente y hasta el 50% en países en vías de desarrollo<sup>106,107</sup>. Una proporción menor de enfermos presenta afectación biliar. Para prevenir la criptosporidiasis debe informarse al paciente sobre la ubicuidad del parásito sobre todo en alimentos que se consumen crudos (verduras, ostras, etc.), agua y excretas. Además, se debe evitar el contacto con enfermos infectados o, en su defecto, extremar las medidas higiénicas (BIII)<sup>25,37</sup>. No existe quimioprofilaxis eficaz para esta infección<sup>25,37</sup>; sin embargo, se ha sugerido que la profilaxis para MAC con rifabutina o claritromicina podría reducir su incidencia, aunque los datos no son concluyentes<sup>108,109</sup>.

#### ***Microsporidios***

La microsporidiasis ha sido la causa más común de diarrea crónica en enfermos con inmunodepresión grave sin patógeno demostrable por métodos convencionales<sup>110</sup>. La vía de transmisión no está aclarada y su prevalencia no se conoce bien dado lo difícil del diagnóstico. En nuestro medio se ha encontrado en el 22% de los enfermos con sida y diarrea crónica<sup>111</sup>. La mayoría de los episodios están causados por *Enterocytozoon bienewisi* y menos frecuentemente por *Encephalitozoon intestinalis*, que a su vez puede producir infecciones sistémicas. No existe quimioprofilaxis

para esta infección<sup>25,37</sup>. El tratamiento prolongado con albendazol puede controlar la sintomatología<sup>9</sup>.

#### ***Isospora belli***

Era un agente causante de diarrea crónica durante los primeros años de la epidemia de sida, pero en la actualidad ha desaparecido prácticamente por la profilaxis con TMP-SMZ<sup>37,112,113</sup>. Tras una isosporidiasis se debe instaurar profilaxis secundaria con TMP-SMZ<sup>37,114</sup> (BII); si existe intolerancia a este fármaco, puede emplearse como alternativa ciprofloxacino, aunque su eficacia es algo inferior (BII)<sup>114</sup>.

## **Profilaxis de las infecciones causadas por hongos**

### ***Candida* (tabla 4)**

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

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

#### **Profilaxis primaria**

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

#### **Profilaxis secundaria**

Las candidiasis orofaríngea y esofágica responden muy bien a los antifúngicos sistémicos, pero en situaciones de inmunodepresión avanzada, cerca del 80% de los pacientes sufre recaídas de las mismas en los primeros 3 meses después de haber finalizado el tratamiento. Diferentes estudios han demostrado que fluconazol o itraconazol en solución reducen las recidivas; sin embargo, no se recomienda su uso sistemático, dado que su incidencia se ha reducido drásticamente con el TARGA, revisten poca gravedad, implican un bajo riesgo de desarrollar enfermedad invasiva, pueden diagnosticarse fácilmente y responden bien al tratamiento (DII). Respecto a la posibilidad de que la profilaxis secundaria con fluconazol favorezca las infecciones por cepas de *Candida* resistentes a los azoles, en varios estudios controlados se ha observado que los pacientes que reciben profilaxis secundaria con fluconazol no presentan una mayor incidencia de candidiasis orofaríngea y/o esofágica resistentes a dicho fármaco que los que sólo realizan tratamiento de los episodios<sup>115-117</sup>. El TARGA es actualmente la mejor estrategia para evitar las candidiasis mucosas (AII)<sup>118</sup>. Cuando el TARGA fracasa y el paciente presenta frecuentes recidivas puede considerarse la profilaxis secundaria con dosis diarias (100-200 mg) o intermitentes (200 mg tres veces a la semana) de fluconazol<sup>115,119</sup> (CIII). Algunos pacientes acaban desarrollando candidiasis resistente a azoles y requieren tratamiento supresor crónico con anfotericina B<sup>37</sup> (CIII). En este escenario hay poca experiencia con los nuevos azoles (voriconazol o posaconazol) y equinocandinas (caspofungina, micafungina, anidulafungina).

**TABLA 4. Profilaxis de enfermedades oportunistas producidas por hongos en pacientes adultos y adolescentes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana**

Patógeno	Profilaxis primaria		
	Indicación	Recomendación	Recomendación alternativa
<i>Candida</i>	No indicada		
<i>Cryptococcus neoformans</i>	No indicada en países desarrollados En zonas con elevada incidencia de criptococosis: en pacientes con < 100 CD4+/μl que no realizan TARGA o están en fracaso virológico	Fluconazol 100 mg QD o 400 mg UDS	
<i>Histoplasma capsulatum</i>	CD4 < 150/μl en regiones endémicas cuya incidencia de histoplasmosis sea > 10 casos por 100 pacientes-año	Itraconazol 200 mg QD	No hay
Patógeno	Profilaxis secundaria		
	Indicación	Recomendación	Recomendación alternativa
<i>Candida</i>	Recidivas frecuentes de candidiasis orofaríngea o esofágica en pacientes con fracaso al TARGA	Fluconazol: 100-200 mg QD o 200 mg tres veces a la semana	Itraconazol en solución 100 mg BID Anfotericina B i.v.: 1 mg/kg/UDS, en caso de resistencia a los azoles
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Criptococosis documentada	Fluconazol 200 mg QD	Anfotericina B: 1 mg/kg UDS Itraconazol: 200 mg/día
<i>Histoplasma capsulatum</i>	Histoplasmosis documentada	Itraconazol 200 mg BID	No hay
<i>Coccidioides immitis</i>	Coccidioidomicosis documentada	Fluconazol 400 mg QD	Anfotericina B: 1 mg/kg UDS o Itraconazol 200 mg QD
<i>Penicillium marneffei</i>	Peniciliosis documentada	Itraconazol 200 mg QD	No hay

BID: dos veces al día; i.v.: por vía intravenosa; QD: una vez al día; TARGA: tratamiento antirretroviral de gran actividad; UDS: una vez a la semana.

***Cryptococcus neoformans*** (tabla 4)

**Medidas para prevenir la exposición al patógeno**

La criptococosis es la micosis más grave en pacientes infectados por el VIH. No se conocen medidas efectivas para evitarla, pese a que se sabe que en la mayoría de los casos el hongo penetra en el organismo por vía respiratoria. No obstante, y aunque la mayoría de los episodios se producen por reactivación de infecciones latentes, es prudente evitar el contacto habitual con aves, especialmente palomas, cuyas deposiciones contienen con frecuencia este hongo.

**Profilaxis primaria**

En numerosos trabajos se ha demostrado la reducción del riesgo de criptococosis con diversas dosis diarias o semanales de fluconazol. Pese a ello, tampoco se recomienda la profilaxis primaria para esta micosis sistémica en los países desarrollados porque: a) su incidencia es relativamente baja; b) no mejora la supervivencia de los pacientes<sup>119,120</sup>; c) tiene un alto coste económico; d) puede favorecer el desarrollo de micosis resistentes, y e) su mejor profilaxis es la repoblación de linfocitos T CD4+ inducida por el TARGA (DI). No obstante, en zonas de elevada incidencia de criptococosis (África subsahariana, Sudeste Asiático y algunos países de América Latina) parece razonable recomendar profilaxis primaria con fluconazol a

los pacientes con < 100 CD4/μl que no realizan TARGA o están en situación de fracaso terapéutico<sup>121,122</sup>. En dichas zonas, dada la frecuencia de criptococosis como síndrome de reconstitución inmune, puede ser útil la determinación de antígeno criptocócico antes de iniciar el TARGA para diagnosticar y tratar infecciones subclínicas que pudieran causar dicho síndrome<sup>123</sup>.

**Profilaxis secundaria**

Antes de la introducción del TARGA, las recaídas de criptococosis asociada al sida eran muy frecuentes tras finalizar el tratamiento de inducción y distintos estudios demostraron la eficacia de la profilaxis secundaria para prevenirlas. Posteriormente se observó que en los pacientes que se recuperan inmunológicamente con el TARGA disminuye en gran medida el riesgo de recidiva de criptococosis<sup>124,125</sup>. En cualquier caso, tras el tratamiento de la fase aguda de la criptococosis, todos los pacientes deben realizar profilaxis secundaria. La pauta de elección es fluconazol a dosis de 200 mg/día, que reduce la frecuencia de recaídas al 2-4% (AI)<sup>126</sup>. Las alternativas son: anfotericina B (1 mg/kg/semana), con un porcentaje de recaídas del 17%<sup>127</sup>, e itraconazol (200 mg/día), con un 23% de recaídas. En este escenario hay poca experiencia con las formulaciones lipídicas de anfotericina B y los nuevos azoles (voriconazol o posaconazol). Las equinocandinas no son activas.



### **Retirada de las profilaxis**

Un ensayo clínico<sup>128</sup> y un estudio de cohortes<sup>129</sup> indican que la retirada de la profilaxis secundaria puede llevarse a cabo con seguridad en pacientes que estén asintomáticos y tengan una cifra de linfocitos T CD4+ > 100/μl durante al menos 3-6 meses y una carga viral plasmática de VIH indetectable, sin que sea necesaria la negatividad del antígeno criptocócico (BII). Tras la retirada de la profilaxis secundaria los pacientes deben ser revisados periódicamente de forma clínica y analítica. Es prudente reanudar la profilaxis en caso de que se documente un descenso en la cifra de linfocitos T CD4+ o cuando un antígeno criptocócico negativo revierta a positivo<sup>37</sup> (BIII).

### **Otros hongos (tabla 4)**

#### **Histoplasma capsulatum**

Es la micosis regional más frecuente en pacientes con sida. En zonas endémicas, la histoplasmosis se puede prevenir evitando actividades de riesgo como las visitas a cuevas, la exposición al polvo ambiental, el talado de árboles, la limpieza de gallineros y el derribo o desescombro de edificios (CIII). La profilaxis primaria con itraconazol a dosis de 200 mg/día sólo está indicada en pacientes con una cifra de linfocitos T CD4+ < 150/μl y con alto riesgo por exposición ocupacional o que vivan en zonas hiperendémicas en las que la incidencia de histoplasmosis es > 10 casos por 100 pacientes-año (AI)<sup>130,131</sup>. En nuestro país podría plantearse en inmigrantes infectados por el VIH originarios de países endémicos. Para la profilaxis secundaria se recomienda itraconazol a dosis de 200 mg/12 h (AII)<sup>132</sup>. Para la retirada de la profilaxis secundaria en pacientes que se recuperan inmunológicamente con el TARGA se exige una cifra de CD4+ > 150 céls./μl mantenida al menos durante 6 meses<sup>131,133</sup> (CIII).

#### **Penicillium marneffe**

La peniciliosis es una micosis endémica en el Sudeste Asiático que responde bien al tratamiento con anfotericina B o itraconazol. Aunque esta infección parece estar relacionada con la exposición a tierra, no se conoce bien el reservorio del hongo ni la puerta de entrada del mismo, por lo que no pueden recomendarse medidas concretas para evitar el contagio. En zonas endémicas, la profilaxis primaria con itraconazol reduce la incidencia de peniciliosis en pacientes con infección por el VIH e inmunosupresión grave (especialmente con linfocitos T CD4+ < 100/μl), pero no se ha demostrado que esta intervención prolongue la supervivencia de los pacientes (CII)<sup>134</sup>. Las recidivas tras el tratamiento son muy frecuentes, por lo que está indicada la profilaxis secundaria con itraconazol a dosis de 200 mg/día, según un estudio prospectivo, aleatorizado y controlado con placebo que ha demostrado su eficacia (AI)<sup>135</sup>. Existen evidencias de que la retirada de la profilaxis secundaria es segura en pacientes con TARGA y > 100 CD4+ /μl durante 6 meses o más y carga viral indetectable<sup>136,137</sup>.

#### **Miscelánea**

Para la coccidioidomicosis se recomienda profilaxis secundaria con fluconazol (400 mg/día), itraconazol (200 mg/12 h) o anfotericina B (1 mg/kg/semana) (AII)<sup>138</sup>. No existen estudios acerca de la profilaxis secundaria para la aspergilosis, la blastomicosis ni la paracoccidioidomicosis<sup>37</sup>.

## **Profilaxis de las infecciones causadas por virus**

### **Citomegalovirus (tabla 5)**

Antes de la introducción del TARGA desarrollaban enfermedad por citomegalovirus (CMV) aproximadamente el 45% de los pacientes coinfectados por el VIH y CMV. Además, en aquellos coinfectados que tenían una cifra de linfocitos T CD4+ < 100/μl, el 22% desarrollaba en el plazo de 2 años una retinitis por CMV, un problema grave e incapacitante cuyas frecuentes recaídas y complicaciones podían llegar a ocasionar pérdida de la visión<sup>139</sup>.

El TARGA redujo drásticamente la incidencia de esta enfermedad y cambió de forma espectacular su historia natural con prolongación de la supervivencia y disminución de las recaídas y complicaciones<sup>140-142</sup>. De hecho, en un gran ensayo clínico aleatorizado en donde se comparaban tres tratamientos anti-CMV, la frecuencia de nueva enfermedad por CMV fue menor en los pacientes que recibieron inhibidores de la proteasa (IP) independientemente del grupo terapéutico asignado<sup>143</sup>. Por estas razones se puede decir que el TARGA desempeña en la actualidad un papel de primer orden en la profilaxis y el tratamiento de la enfermedad por CMV independientemente del antivírico que estén recibiendo los pacientes. Un efecto adverso que conviene tener presente en los pacientes con retinitis por CMV que inician TARGA es la vitritis por recuperación inmune que en ocasiones produce una pérdida importante de la visión<sup>141,144,145</sup>.

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

Los pacientes que pertenezcan a grupos de población con baja frecuencia de infección por CMV y en los que no se pueda presumir la seropositividad frente al virus deben ser estudiados serológicamente para el CMV. Estos pacientes incluyen, entre otros, a los que nunca han consumido drogas por vía parenteral y a los varones que no han tenido relaciones homosexuales (BIII). Los pacientes con serología negativa a CMV no deben recibir transfusiones de hemoderivados procedentes de pacientes con serología positiva a CMV (B3) y deben evitar los contactos sexuales sin preservativo (AII). El riesgo de adquisición de CMV puede disminuirse mediante buenas prácticas higiénicas, tales como el lavado de manos. Dichas prácticas higiénicas son particularmente importantes en ambientes como guarderías, donde el riesgo de contagiarse con CMV es mayor (B3)<sup>25</sup>.

### **Profilaxis primaria**

Se han publicado dos ensayos clínicos –prospectivos, aleatorizados, a doble ciego y controlados con placebo– de profilaxis primaria con ganciclovir por vía oral en pacientes coinfectados por VIH y CMV<sup>146,147</sup>. En el primero –con más de 700 pacientes con una cifra de linfocitos T CD4+ ≤ 50/μl o con una cifra < 100/μl y antecedente de infección indicativa de sida– la incidencia acumulada de enfermedad visceral por CMV a los 12 meses fue del 14% en el grupo de ganciclovir y del 26% en el grupo placebo, y la incidencia acumulada de retinitis por CMV fue del 12 y el 24%, respectivamente (riesgo relativo, 0,49; p < 0,001); no se detectaron diferencias en mortalidad<sup>146</sup>. El segundo, con más de 900 pacientes, difería del anterior en dos pun-

tos importantes. En primer lugar el criterio de inclusión en el estudio respecto a la cifra basal de linfocitos T CD4+ era  $\leq 100/\mu\text{l}$ . En segundo lugar, cuando el estudio estaba en marcha –tras conocerse los resultados del estudio anterior– se aceptó que todos los pacientes tuvieran acceso a ganciclovir. No se encontraron diferencias con respecto a la incidencia de enfermedad por CMV y la mortalidad hasta la fecha de modificación del estudio ni hasta el final del mismo. Sin embargo, se detectaron más efectos adversos –sobre todo neutropenia– en el grupo de ganciclovir que en el grupo de placebo<sup>147</sup>.

La profilaxis primaria con ganciclovir oral para la enfermedad por CMV no se recomienda debido a los resultados contradictorios respecto a su eficacia, el nulo impacto en la

supervivencia, la posibilidad de desarrollo de resistencias, la toxicidad del fármaco y su coste (CI). La mejor estrategia preventiva es la administración de TARGA para restaurar el sistema inmunológico (AI).

Es muy importante tener presente que en los pacientes que inician TARGA con linfocitos T CD4+  $< 50/\mu\text{l}$  existe un período de riesgo de 3 a 4 meses durante los cuales pueden sufrir retinitis por CMV incluso con cifras de linfocitos T CD4+  $> 100/\mu\text{l}$ . En estos casos podría realizarse estudios de antigenemia o PCR de CMV, dado que la probabilidad de desarrollar retinitis por CMV es del 38% para los pacientes con una prueba positiva frente al 2% para los pacientes con una prueba negativa ( $p < 0,001$ ) (CII)<sup>140</sup>. Los pacientes con una prueba positiva deben ser revisados

**TABLA 5. Profilaxis de enfermedades oportunistas producidas por virus en pacientes adultos y adolescentes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana**

Patógeno	Profilaxis primaria		
	Indicación	Recomendación	Recomendación alternativa
Citomegalovirus	CD4 $\leq 50/\mu\text{l}$ y serología positiva a CMV	TARGA con revisiones oftalmológicas periódicas –con o sin determinación de CMV en sangre por PCR– para detectar precozmente la enfermedad durante 3-4 meses (en caso de positividad valorar tratamiento anticipado con valganciclovir)	Valganciclovir v.o. 900 mg QD
Virus del herpes simple	No indicada		
Virus de la varicela-zóster	Pacientes susceptibles a VVZ que han tenido contacto con personas con varicela o zóster diseminado	Ig anti-VVZ vía i.m. dentro de las 96 h posteriores al contacto. En $< 50$ kg 125 UI/10 kg y si $> 50$ kg 625 UI	Aciclovir 800 mg 5 veces al día v.o. durante 7 días
Virus A de la hepatitis	Pacientes sin IgG anti-VHA con linfocitos T CD4+ $> 200/\mu\text{l}$ Pacientes sin IgG anti-VHA y hepatitis crónica por VHC, independientemente de la cifra de linfocitos T CD4+	Vacuna para la hepatitis A, 2 dosis (0 y 6 o 12 meses)	Vacuna para la hepatitis A 3 dosis (0,1 y 6 meses) en pacientes con linfocitos T CD4 200-300/ $\mu\text{l}$
Virus B de la hepatitis	Personas HBsAg y anti-HBc negativos, que no se hayan vacunado previamente	Vacuna para la hepatitis B, 3 dosis (0,1 y 6 meses) con doble cantidad de antígeno (40 $\mu\text{g}$ )	Vacuna para la hepatitis B, 4 dosis (0,1,2 y 6 meses) con doble cantidad de antígeno (40 $\mu\text{g}$ )
Virus de la gripe	A todos los pacientes anualmente	Vacuna antigripal	
Patógeno	Profilaxis secundaria		
	Indicación	Recomendación	Recomendación alternativa
Citomegalovirus	Pacientes con retinitis por CMV en remisión tras un ciclo de inducción	Valganciclovir v.o. 900 mg QD	Ganciclovir i.v. 5-6 mg/kg 5-7 días $\times$ semana Foscarnet i.v. 90-120 mg/kg 5-7 días $\times$ semana Implante de ganciclovir Ganciclovir i.v. 10 mg/kg 3 días $\times$ semana Cidofovir i.v. 5 mg/kg cada 2 semanas Fomivirsén 330 $\mu\text{g}$ intravítreo al mes
Virus herpes simple	Recidivas frecuentes ( $> 6$ al año) o graves	Aciclovir 400 mg v.o. TID o 800 mg v.o. BID Famciclovir 500 mg v.o. BID Valaciclovir 500 mg v.o. BID	En cepas resistentes a aciclovir: foscarnet i.v. o cidofovir i.v.

BID: dos veces al día; CMV: citomegalovirus; Ig: inmunoglobulina; i.m.: intramuscular; i.v.: vía intravenosa; QD: una vez al día; TARGA: tratamiento antirretroviral de gran actividad; TID: tres veces al día; VHA: virus A de la hepatitis; v.o.: vía oral; VVZ: virus de la varicela-zóster.

mediante fundoscopia cada 2 o 4 semanas durante los primeros 3 meses para detectar precozmente la enfermedad (CIII). Además, varios estudios describen peor evolución clínica en los pacientes con viremia CMV, independiente de CD4+ o carga viral<sup>148</sup>.

En estos casos podría tener sentido administrar tratamiento anticipado anti-CMV, una intervención que se ha evaluado mediante un ensayo clínico aleatorizado (estudio ACTG A5030). En dicho estudio se incluyeron pacientes infectados por el VIH con serología positiva para CMV y con cifra de linfocitos T CD4+ < 100/ $\mu$ l a pesar del TARGA. Todos los pacientes fueron visitados cada 2 meses mediante PCR del ADN del CMV y cada 6 meses con una exploración oftalmológica. Aquellos en los que se detectó viremia de CMV fueron aleatorizados a recibir valganciclovir o placebo. No se encontró beneficio clínico del tratamiento anticipado con valganciclovir oral comparado con placebo en estos pacientes que ya estaban recibiendo TARGA, pero hay que tener en cuenta que el estudio fue suspendido debido a la baja inclusión de pacientes, que sólo se compararon 23 pacientes en cada grupo de tratamiento<sup>149</sup>, y que estudios previos han resaltado que el tratamiento anticipado podría ser coste-efectivo<sup>150</sup>.

Algunos autores aconsejan en pacientes con CD4 < 50/ $\mu$ l y serología positiva para CMV detectar precozmente la enfermedad realizando controles oftalmológicos periódicos durante los primeros 3-4 meses tras inicio del TARGA (CIII).

### **Profilaxis secundaria**

La estrategia terapéutica de la retinitis por CMV está bien delineada desde hace años; consta de una fase de inducción que pretende controlar la infección seguida de una fase de mantenimiento para evitar o retrasar las recaídas<sup>139,151</sup>. Para esta segunda indicación disponemos de fármacos que se pueden administrar por vía intravenosa, como ganciclovir, foscarnet y cidofovir; fármacos que nunca han sido comparados entre sí y que tienen un perfil toxicológico diferente. Por vía oral se dispone de ganciclovir y de valganciclovir, que es el éster de valina del ganciclovir. La biodisponibilidad del ganciclovir por vía oral es muy pobre, lo que le resta eficacia con respecto al ganciclovir administrado por vía intravenosa y obliga a los pacientes a tomar un gran número de comprimidos<sup>152</sup>. El valganciclovir, sin embargo, se metaboliza por enzimas del tubo digestivo y se transforma prácticamente en un 100% en ganciclovir<sup>153</sup>. En un ensayo clínico aleatorizado y abierto llevado a cabo con 160 pacientes con sida y retinitis por CMV recién diagnosticada se comprobó que el valganciclovir oral es tan eficaz como el ganciclovir intravenoso como tratamiento de inducción y resulta muy cómodo y eficaz para la fase de mantenimiento<sup>143</sup>. Por vía tópica se dispone del implante de ganciclovir –sin rival para el tratamiento de la retinitis por CMV– aunque antes del TARGA necesitaba el uso concomitante de ganciclovir por vía oral para evitar tanto la enfermedad del ojo vecino como la extraocular<sup>154</sup>. En un estudio reciente en que se comparó el implante de ganciclovir con o sin ganciclovir por vía oral y el ganciclovir por vía intravenosa se comprobó que, en el subgrupo de pacientes tratados con TARGA, la incidencia de recaídas o de nueva enfermedad fue baja y de la misma magnitud en todos los grupos<sup>155</sup>. Por vía tópica también puede administrarse el fomivirsen, un oligonucleóti-

do antisentido que inhibe la replicación del CMV y que se administra por inyección intravítrea. En la fase de mantenimiento la dosis es de 330  $\mu$ g al mes. Los efectos indeseables son: aumento de la presión e inflamación ocular transitorios o reversibles con tratamiento esteroideo tópico; en la actualidad está indicado para el tratamiento de las recidivas<sup>156</sup>.

En vista de las numerosas opciones para la profilaxis secundaria de la retinitis por CMV lo recomendable es elegir el fármaco que mejor se adapte al paciente<sup>157</sup>, aunque dada su demostrada eficacia y su comodidad, podría considerarse al valganciclovir por vía oral como fármaco de elección (AI).

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

En los pacientes que se recuperan inmunológicamente con el TARGA, cabe la posibilidad de retirar la profilaxis secundaria anti-CMV<sup>158,159</sup>. Se han publicado cuatro estudios de retirada de la profilaxis secundaria anti-CMV. En el primero se incluyeron 14 pacientes y no se detectaron recaídas tras una mediana de seguimiento de 16,4 meses<sup>160</sup>. En el segundo estudio, 3 de 22 pacientes que suspendieron la profilaxis secundaria sufrieron una recidiva de la retinitis por CMV<sup>161</sup>. En los tres casos, los pacientes habían experimentado fracaso al TARGA y tenían una cifra de linfocitos T CD4+ < 50/ $\mu$ l en el momento de la recaída. El tercer estudio fue multinacional e incluyó a 48 pacientes, de los que dos sufrieron una recaída de la enfermedad por CMV: retinitis en un caso y neuropatía periférica en el segundo. Sorprendentemente, las cifras de linfocitos T CD4+ en el momento de la recaída fueron de 352 y de 106/ $\mu$ l, respectivamente<sup>162</sup>. Finalmente, en un cuarto estudio multicéntrico español, se retiró la profilaxis secundaria a 36 pacientes y tras una mediana de seguimiento de 90 semanas, no se observó reactivación o progresión de la retinitis en los 35 que tuvieron una buena respuesta al TARGA. Sin embargo, en un paciente con fracaso inmunológico se documentó recaída de la retinitis a las 44 semanas de haber suspendido la profilaxis y en el contexto de fracaso inmunológico. En el momento de la recaída la cifra de linfocitos T CD4+ era de 62/ $\mu$ l<sup>163</sup>.

Tomados en conjunto, los resultados de estos cuatro estudios avalan la seguridad de la interrupción de la profilaxis secundaria anti-CMV en pacientes con sida y retinitis por CMV inactiva que experimentan un incremento en la cifra de linfocitos T CD4+ con el TARGA. Sin embargo, se desconoce cuál es la cifra de linfocitos T CD4+ a partir de la cual resulta seguro suspender la profilaxis. Si se combinan los datos de los cuatro estudios (79 pacientes) se puede observar que la mediana de linfocitos T CD4+ en el momento de la retirada de la profilaxis fue de 269/ $\mu$ l con un rango intercuartílico de 167-360/ $\mu$ l. Más de dos tercios de los pacientes tenían linfocitos T CD4+ > 200/ $\mu$ l, menos de un tercio tenía linfocitos T CD4+ entre 100 y 200/ $\mu$ l y tan sólo 3 pacientes tenían linfocitos T CD4+ < 100/ $\mu$ l. Todo lo anterior permite concluir que la retirada de la profilaxis secundaria es una opción razonable y segura en pacientes con retinitis por CMV inactiva y que tienen una buena respuesta al TARGA caracterizada por una cifra de linfocitos T CD4+ > 200/ $\mu$ l durante al menos 6 meses (BII). En algunos casos puede considerarse la retirada de la profilaxis secundaria anti-CMV en pacientes que presentan una cifra de linfocitos T CD4+ entre 100 y 200/ $\mu$ l,

dado que la mayoría de los pacientes que recayeron en los estudios mencionados tenían  $CD < 100/\mu l$  (CIII). Tras la retirada de la profilaxis secundaria, los pacientes pueden ser controlados con determinaciones periódicas de la cifra de linfocitos T CD4+ (BIII). En aquellos que experimenten fracaso inmunológico se debe optar o bien por revisiones oftalmológicas frecuentes o por reanudación de la profilaxis secundaria, dependiendo del riesgo que tengan de sufrir una pérdida irrecuperable de la visión (BIII) (tabla 3).

#### Otros virus (tabla 5)

Los pacientes infectados por el VIH suelen presentar infección mucocutánea y digestiva por herpes virus simple (VHS), pero no se recomienda profilaxis primaria frente a este virus (DIII). Las recaídas responden bien al tratamiento, por lo que tampoco se aconseja instaurar tratamiento supresor exceptuando el herpes genital con recaídas frecuentes ( $\geq 6$  recidivas al año) y/o graves (AI), para el cual se recomienda lo siguiente para pacientes infectados por el VIH: aciclovir (400-800 mg dos o tres veces al día)<sup>164</sup>, o famciclovir (500 mg dos veces al día) o valaciclovir (500 mg dos veces al día)<sup>164</sup>. En infecciones por cepas de VHS resistente a aciclovir debe usarse fosfocarnet intravenoso o cidofovir por vía intravenosa o tópica (AII). Dado que la frecuencia de recaídas se reduce con el tiempo en muchos pacientes, debe valorarse de forma periódica (p. ej., cada año) la retirada del tratamiento supresor (BII)<sup>164</sup>. Una ventaja adicional para el tratamiento supresor sería disminuir la excreción genital de VIH, como se ha encontrado con valaciclovir en mujeres africanas<sup>165</sup>.

No se debe vacunar con el virus de la varicela-zóster (VVZ) a personas infectadas por el VIH, pero sí a las que conviven con ellas en caso de que sean susceptibles al VVZ (aquellas sin anticuerpos específicos IgG) (BIII). Los pacientes con infección por el VIH susceptibles al VVZ deben evitar los contactos con personas con varicela o zóster (AII). Para la profilaxis postexposición en sujetos susceptibles se recomienda administrar gammaglobulina específica dentro de las 96 h siguientes al contacto (AIII). Otra opción más barata y logísticamente más sencilla es la administración de aciclovir oral (CIII), aunque la eficacia de esta medida sólo se ha probado en niños inmunocompetentes tras exposición domiciliaria<sup>25,166</sup>.

Se recomienda la vacunación frente al virus de la hepatitis A (VHA) para todos los pacientes infectados por el VIH que no tengan anticuerpos IgG anti-VHA con los mejores CD4 posibles (AIII)<sup>25,167</sup>. La tasa de respuesta es de alrededor del 50%<sup>168</sup>. En un ensayo clínico francés (estudio HEPAVAC) que comparaba 3 dosis (0, 4 y 24 semanas) con las 2 dosis convencionales (0 y 24 semanas) en pacientes con una cifra de linfocitos CD4 que oscilaban entre 200 y 500 céls./ $\mu l$ , se observó una mayor tasa de seroconversiones en la rama de 3 dosis (el 71 frente al 58%;  $p = 0,20$ ), siendo sólo significativa en los pacientes con menos de 350 linfocitos CD4/ $\mu l$  (el 73 frente al 39%;  $p = 0,02$ )<sup>169</sup>. Por tanto, se pueden recomendar 3 dosis en los pacientes con menos de 350 linfocitos CD4/ $\mu l$  (BI). La vacunación frente al VHA se debe administrar a todos los pacientes con hepatopatía crónica por virus de la hepatitis C (VHC) dado que existe riesgo de hepatitis fulminante y muerte en la superinfección por VHA<sup>170</sup>.

También se recomienda la vacunación frente al virus de la hepatitis B (VHB) a todos los pacientes infectados por el VIH que sean HBsAg y anti-HBc total negativos y que no se hayan vacunado previamente (AIII). La pauta estándar de vacunación frente al VHB son 3 inyecciones (0, 1 y 6 meses) con 20  $\mu g$  de antígeno<sup>25,167</sup>. Sin embargo, la respuesta inmunogénica con la pauta estándar de administración de la vacuna del VHB está disminuida en los pacientes infectados por el VIH y guarda relación con la cifra de linfocitos T CD4+. La respuesta a la vacuna frente al VHB en pacientes inmunodeprimidos puede incrementarse con mayores dosis de antígeno<sup>171</sup>, aumentando el número de dosis<sup>172,173</sup> o utilizando inmunomoduladores<sup>174,175</sup>. En un ensayo clínico a doble ciego controlado con placebo en el que se comparó la administración 3 dosis estándar (20  $\mu g$ ) con la doble dosis (40  $\mu g$ ) de vacuna frente al VHB en 210 pacientes infectados por el VIH<sup>171</sup>, se observó una mayor respuesta en los pacientes que recibieron la doble dosis, aunque sólo fue significativa en aquellos con menos de 350 linfocitos CD4. En otro estudio con 32 pacientes, la administración de una dosis adicional de vacuna aumentó la proporción de respondedores, pero sólo marginalmente<sup>172</sup>. Sin embargo, se observó un incremento por seis veces de la media del valor de anticuerpos en los respondedores. En un tercer estudio que incluyó a 9 pacientes no respondedores a la pauta convencional y a los que se duplicó el número de dosis de vacuna, se objetivó una respuesta en siete de ellos<sup>173</sup>. Finalmente, Cooper et al<sup>174,175</sup> han demostrado en un ensayo clínico a doble ciego, controlado con placebo, que incluyó a no respondedores a la vacunación convencional, que el grupo de pacientes vacunado duplicando la dosis de vacuna y añadiendo un inmunomodulador (CPG 7909) tuvo una respuesta significativamente mejor que el grupo que sólo recibió doble dosis ( $p < 0,05$ ). Sin embargo, el inmunomodulador aún no está comercializado. Por todo ello, este panel de expertos recomienda administrar una pauta de 3 dosis de la vacuna para el VHB (0, 1 y 6 meses) con doble cantidad de antígeno (40  $\mu g$  en vez de 20  $\mu g$ ) (BI). Como alternativa, se podría administrar una pauta de 4 dosis (0, 1, 2 y 6 meses) con doble cantidad de antígeno (40  $\mu g$ ), tal como se recomienda en los pacientes dializados o inmunodeprimidos (CIII)<sup>176</sup>.

Como práctica general, se recomienda vacunar con los mejores CD4+ posibles o, en el caso de existir inmunodepresión importante, iniciar la vacunación tras haber iniciado el TARGA y negativizado la carga viral del VIH en plasma (CIII).

La administración de la vacuna recombinante con dosis fijas de antígeno frente al VHA y VHB (*Twinrix*<sup>®</sup>) no debería administrarse en los pacientes infectados por el VIH, ya que la dosis recombinante de antígeno del VHB no es la recomendada (DIII)<sup>167,176</sup>.

Se sabe poco acerca de la frecuencia y consecuencias de la coinfección por el VIH y el virus de la gripe. En algunos estudios retrospectivos se ha encontrado que la gripe tiene mayor morbimortalidad en pacientes infectados por VIH que entre la población general. Sin embargo, existen pruebas que nos indican que los ingresos hospitalarios por gripe han disminuido de forma significativa a partir de la introducción del TARGA alcanzando tasas similares a las de otros grupos de población considerados de "alto riesgo"<sup>177</sup>. Por estas razones, y dado que la vacunación antigripal puede producir un título de anticuerpos protectores en pa-



cientes infectados por el VIH, se recomienda que todos ellos (incluso las mujeres embarazadas) reciban la vacuna con carácter anual (AIII)<sup>25,178</sup>.

El TARGA es la única intervención que puede prevenir la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) y que puede interrumpir el ciclo lítico del virus JC<sup>9,25,37</sup>. Según datos recientes, la mortalidad ha disminuido hasta el 30% aproximadamente y la mayoría experimenta mejoría en la función neurológica. La mortalidad es mayor en aquellos con cifra de linfocitos T CD4+ < 100/ $\mu$ l y el pronóstico es peor en los que desarrollan LMP como fracaso del TARGA<sup>9,179</sup>.

## Profilaxis de las infecciones por micobacterias

### *Mycobacterium tuberculosis* (tabla 6)

La infección por el VIH es el factor de riesgo más importante para la progresión de tuberculosis latente a tuberculosis activa y además favorece la progresión a enfermedad tuberculosa tras la infección de reciente adquisición<sup>180,181</sup>. Por este motivo, la notificación de casos de tuberculosis aumentó significativamente en los países con gran prevalencia de infección por el VIH. Afortunadamente, en diferentes países se ha constatado una disminución de casos

de coinfección por el VIH y tuberculosis tras la introducción del TARGA<sup>182</sup>, aunque la incidencia sigue siendo muy superior a la de la población no infectada por el VIH, independientemente de las características basales de los pacientes<sup>183,184</sup>.

### Medidas para prevenir la exposición al patógeno

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

### Profilaxis (tratamiento de la infección tuberculosa latente)

### Evaluación del riesgo de desarrollo de tuberculosis

Tras la primera visita es obligado realizar la prueba de la tuberculina (AI). En los últimos años se han comercializado dos métodos para la determinación de interferón- $\gamma$

TABLA 6. Profilaxis de enfermedades oportunistas producidas por bacterias y micobacterias en pacientes adultos y adolescentes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana

Patógeno	Indicación	Recomendación	Recomendación alternativa
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> <sup>a</sup>	Mantoux positivo ( $\geq 5$ mm) Contacto con personas con tuberculosis activa Sospecha de anergia cutánea en algunas circunstancias <sup>b</sup>	Isoniacida 300 mg QD durante 9 meses <sup>c,d</sup> Isoniacida 300 mg QD y rifampicina 600 mg QD durante 3 meses <sup>c,d,e</sup>	Isoniacida 900 mg DDS durante 9 meses <sup>c,f</sup> Rifampicina 600 mg QD durante 4 meses <sup>e</sup>
<i>Mycobacterium avium complex</i>	<i>Profilaxis primaria</i>	No indicada	Claritromicina 500 mg BID Azitromicina 1.200 mg UDS
	<i>Profilaxis secundaria</i> Todos los pacientes con infección diseminada por <i>Mycobacterium avium complex</i>	Claritromicina 500 mg BID y etambutol 15 mg/kg QD	Claritromicina 500 mg BID y rifabutina 300 mg QD; Azitromicina 500 mg QD y etambutol 15 mg/kg QD; Rifabutina 300 mg QD
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Todos los adultos	Vacuna neumocócica <sup>g</sup>	No hay
<i>Haemophilus influenzae</i>	No indicada en adultos	—	—
Otras bacterias ( <i>Salmonella</i> , <i>Campylobacter</i> , <i>Bartonella</i> )	No indicada	—	—

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

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

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

<sup>d</sup>A la hora de decidir la pauta de quimioprofilaxis debe considerarse que existen preparados comerciales de isoniacida sola (2 comprimidos/día) y de la combinación de isoniacida y rifampicina (2 comprimidos/día).

<sup>e</sup>La rifampicina puede sustituirse por rifabutina cuando el paciente debe recibir un inhibidor de la proteasa (IP). En estos casos la dosis de rifabutina debe ser 150 mg QD o 300 mg 2 o 3 días por semana. También se debe aumentar la dosis de algunos IP: indinavir a 1.000 mg TID y nelfinavir 1.000 mg TID.

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

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

BID: dos veces al día; DDS: dos días a la semana; QD: una vez al día; TID: tres veces al día; UDS: un día a la semana.

en sangre periférica que son más específicos que la tuberculina (evitarían los falsos positivos del bacilo de Calmette-Guérin [BCG] y micobacterias ambientales) y más sensibles (evitarían los falsos negativos de los pacientes anérgicos). La Food and Drug Administration (FDA) norteamericana ha aprobado el QuantiFERON-TB Gold en tubo® y la EMEA el T-SPOT.TB®. Se han efectuado algunos estudios en pacientes infectados por el VIH con ambos métodos<sup>185-188</sup>. Aunque no se han comparado entre sí, parece evidente que el ELISPOT es más sensible que el QuantiFERON en los pacientes inmunodeprimidos<sup>189,190</sup>. Sin embargo, en estos momentos aún no se puede recomendar para su uso sistemático en esta población, sustituyendo a la prueba de la tuberculina (CIII).

Hace años también se recomendaban las pruebas de anergia cutánea; sin embargo, diversos estudios han mostrado su escasa consistencia y fiabilidad, así como la falta de beneficio de la quimioprofilaxis en los pacientes anérgicos, especialmente si pueden recibir TARGA<sup>191-194</sup>. Por estos motivos no se recomienda actualmente realizar estas pruebas para tomar decisiones sobre el tratamiento de la infección tuberculosa latente (DII). Se están realizando estudios con los métodos que determinan interferón- $\gamma$  en este tipo de pacientes. Tampoco existe fundamento para repetir la prueba de la tuberculina como medida de reconstitución inmune tras el TARGA. La prueba sí debe repetirse para evaluar el riesgo de conversión en personas que viven en zonas con alto riesgo de transmisión de tuberculosis activa (BIII).

Existen dos grupos de pacientes que –sin género de dudas– deben recibir tratamiento para la infección tuberculosa latente: los que tienen una prueba de la tuberculina positiva ( $\geq 5$  mm) (AI) y los que han tenido contacto estrecho con una persona bacilífera (BII). No debe olvidarse que el riesgo de desarrollar tuberculosis en las personas con una prueba de tuberculina positiva sigue siendo muy alto aún con recuentos elevados de CD4 o de recibir tratamiento antirretroviral<sup>195,196</sup>. El riesgo de tuberculosis entre los pacientes anérgicos varía mucho de unos estudios a otros, por lo que no pueden darse recomendaciones universales<sup>197,199</sup>. La profilaxis está indicada en los pacientes con mayor riesgo de infección por *M. tuberculosis*, como son los que han tenido previamente una prueba de la tuberculina positiva, los que han estado en contacto estrecho y prolongado con personas con tuberculosis activa y los que han estado durante mucho tiempo en centros penitenciarios sin recibir profilaxis adecuada (CIII). Antes de iniciar la quimioprofilaxis es importante descartar tuberculosis activa mediante evaluación clínica y radiografía de tórax; ante la menor sospecha de enfermedad tuberculosa deben realizarse además estudios microbiológicos.

### Fármacos y pautas

Para la quimioprofilaxis antituberculosa en estos enfermos han demostrado eficacia la isoniácida a diario o 2 días por semana durante 6-12 meses<sup>200-205</sup>, rifampicina con pirazinamida durante 2 o 3 meses a diario<sup>204,206</sup> o a días alternos<sup>207</sup> e isoniácida con rifampicina durante 3 meses (AI)<sup>192,204,205,208,209</sup>. En la última actualización de las directrices de la American Thoracic Society (ATS) y los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) se recomiendan pautas con isoniácida durante 9 meses y se de-

saconsejan las pautas de 6 o 12 meses<sup>210</sup>. Además, se recomienda la supervisión directa de la quimioprofilaxis cuando se administre a días alternos –especialmente en las pautas cortas– y también cuando se utilicen pautas de 6 meses de isoniácida en personas muy inmunodeprimidas. No existen datos que hagan pensar que la administración de isoniácida durante más de 12 meses o de por vida confiera ventajas adicionales, por lo que se desaconsejan estas estrategias (EIII).

Es importante señalar que con las pautas de rifampicina y pirazinamida se han descrito cuadros de hepatotoxicidad grave –en algunos casos mortales– mayoritariamente en pacientes no infectados por el VIH, aunque también algunos casos en pacientes con infección por el VIH. Debido a ello, tanto la ATS como los CDC y la Infectious Diseases Society of America (IDSA) recomiendan no utilizar esta pauta de profilaxis<sup>211</sup>, aunque en los ensayos clínicos las pautas de rifampicina y pirazinamida en pacientes infectados por el VIH no se asociaron a mayor incidencia de efectos adversos ni de mortalidad global que las pautas de isoniácida<sup>204,207,212</sup>. Sin embargo, la evidencia de que existen casos de hepatotoxicidad grave en los pacientes infectados por el VIH que recibieron la pauta de 2 meses de rifampicina y pirazinamida y que la monitorización de laboratorio puede no ser suficiente para evitarla<sup>213</sup>, junto con la aparición de otras pautas cortas que resultan eficaces y bien toleradas, hacen que no se pueda recomendar en la actualidad esta pauta para los pacientes con infección tuberculosa e infección por el VIH (DI).

En la actualidad, el Tuberculosis Trials Consortium (TBTC) del CDC está evaluando la eficacia y la seguridad de la combinación de isoniácida y rifampicina semanal durante 3 meses comparado con isoniácida diaria durante 9 meses (estudio 26) en un ensayo clínico de no inferioridad en el que se han aleatorizado 8.000 pacientes, incluyendo pacientes infectados por el VIH, que puede cambiar en un futuro la pauta de elección<sup>214</sup>.

En caso de infección por *M. tuberculosis* resistente a isoniácida o en pacientes con intolerancia o toxicidad a la isoniácida puede utilizarse rifampicina sola durante 4 meses<sup>25</sup> (CIII). También podría contemplarse una pauta corta de rifampicina y pirazinamida, pero a la luz de lo comentado resulta prudente evitar esta pauta cuando se pueda utilizar algún otro régimen eficaz. Para contactos con pacientes con tuberculosis multirresistente no existen pautas firmemente establecidas. Se ha sugerido que una combinación de pirazinamida con etambutol u ofloxacino, administrada durante 12 meses, podría ser eficaz en la mayoría de estos casos (CIII).

### Interacciones con fármacos antirretrovirales

La isoniácida puede administrarse con cualquier combinación de antirretrovirales. La rifampicina no debe administrarse simultáneamente con ningún IP (excepto ritonavir), tanto si es potenciado o no con ritonavir. Pueden administrarse con rifampicina todos los análogos de nucleósidos, ritonavir como único IP<sup>215</sup> y los nucleósidos nevirapina y efavirenz<sup>216-220</sup>. La rifabutina se recomienda como alternativa a la rifampicina en pacientes que reciben fármacos antirretrovirales que interactúan con esta última; aunque conviene dejar claro que no existen estudios clínicos que avalen esta recomendación. Cuando se combine con IP, debe ajustarse la dosis de rifabutina y, en al-

gunos casos, la de los IP. Dada la ausencia de estudios de eficacia en profilaxis y la necesidad de supervisar la administración de rifabutin y IP cuando se coadministran, debe evitarse el tratamiento de la infección tuberculosa con rifabutin (DIII).

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

### **Vacunación con BCG**

Esta vacuna está contraindicada en personas infectadas por el VIH por lo controvertido de su eficacia y por el riesgo de enfermedad diseminada por BCG<sup>221</sup> (EIII).

### **Tratamiento de mantenimiento**

No se recomienda tratamiento de mantenimiento en pacientes con tuberculosis documentada (EIII).

### ***Mycobacterium avium complex* (tabla 6)**

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

El *Mycobacterium avium complex* (MAC) es un microorganismo ubicuo en el ambiente (incluyendo el agua y los alimentos) y no se conocen medidas eficaces para prevenir su adquisición.

#### **Profilaxis primaria**

La administración de claritromicina (500 mg/12 h) o azitromicina (1.200 mg, una vez por semana) previene la infección diseminada por MAC<sup>222,223</sup> (AI). Sin embargo, esta estrategia no se recomienda en nuestro medio dada la baja incidencia de esta infección oportunista incluso antes de la introducción del TARGA (DIII). En un estudio de cohortes llevado a cabo en nuestro país en la era del TARGA que incluyó a 200 pacientes con cifras de linfocitos CD4+ menores de 50/μl la incidencia de infección diseminada por MAC fue de 2 casos por 100 pacientes/año. En situaciones especiales, por ejemplo en pacientes con cifras de linfocitos CD4+ persistentemente inferiores a 50/μl y sin posibilidad de recibir TARGA, puede contemplarse la profilaxis primaria con alguna de las pautas arriba mencionadas.

#### **Profilaxis secundaria**

Los pacientes con infección diseminada por MAC deben recibir tratamiento con claritromicina (o azitromicina como alternativa) y etambutol mientras persistan con inmunosupresión grave<sup>37</sup> (AI).

#### **Retirada de las profilaxis**

La profilaxis primaria puede interrumpirse con seguridad en pacientes que logran mantener con TARGA cifras de linfocitos CD4+ por encima de 100/μl y una carga viral indetectable durante períodos superiores a 3-6 meses<sup>224</sup> (AI). Antes del TARGA se recomendaba mantener la profilaxis secundaria de por vida. En la actualidad puede contemplarse su retirada en pacientes que mantienen cifras de linfocitos CD4+ por encima de 100/μl durante más de 6 meses<sup>81,225-227</sup> (BII) (tabla 3).

### **Otras bacterias (tabla 6)**

#### ***Streptococcus pneumoniae***

En los países desarrollados, la introducción de TARGA ha sido la medida más eficiente en la disminución de la neumonía en los pacientes infectados por el VIH<sup>228</sup>. No obstante, la bacteriemia por *S. pneumoniae* se asocia todavía a una elevada morbimortalidad en estos pacientes. En un estudio español, la introducción de TARGA disminuyó la incidencia de bacteriemia por *S. pneumoniae*, sobre todo asociada con neumonía, de un 24,1/1.000 pacientes año a 8,2/1.000 pacientes año. Sin embargo, la mortalidad en la era TARGA ascendió del 8% al 26%, debido a la comorbilidad, sobre todo por cirrosis hepática<sup>229</sup>.

Ha existido controversia respecto a la recomendación de administrar la vacuna neumocócica de 23 valencias polisacárida polivalente (VPP) a personas infectadas por el VIH. En un estudio aleatorizado y doble ciego llevado a cabo en África no se encontró efecto beneficioso con la vacuna y se pudo observar una asociación entre la vacunación y un mayor riesgo de enfermedad neumocócica<sup>230</sup>. Sin embargo, en el seguimiento de dicho estudio durante 6 años no se demostró un aumento de la incidencia de la neumonía neumocócica y, de forma paradójica, se observó una disminución de la mortalidad en el 16% en el grupo vacunado<sup>231</sup>. El tema de VPP en África, con escaso acceso a TARGA, permanece sin resolver. Algunos estudios de casos y controles realizados en países desarrollados con acceso a TARGA, varios de ellos en nuestro país<sup>229,232</sup>, han mostrado protección frente a la infección neumocócica invasiva con VPP, incluso en pacientes con CD4 < 200/μl.

En cuanto a la vacunación con la vacuna conjugada de 9 valencias, su uso redujo de forma significativa la incidencia de neumonías y de infecciones invasivas en niños infectados por el VIH. Aunque los CDC han demostrado un efecto indirecto de esta vacuna, con una disminución en un 19% de las infecciones invasivas en adultos infectados por el VIH, carecemos de datos suficientes en adultos y no se trata de la vacuna conjugada disponible en el momento actual<sup>233,234</sup>.

Se recomienda la administración de la VPP en personas adultas o adolescentes con una cifra de linfocitos CD4+ superiores a 200/μl o incluso en personas con recuentos inferiores, aunque la respuesta puede ser incierta (AII). Es probable que sea necesaria la revacunación cada 5 años, pero no existen datos que apoyen esta recomendación.

Por otra parte, se debe recomendar no fumar (BII), ya que en numerosos estudios el tabaquismo es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de neumonía bacteriana<sup>235</sup>.

#### ***Hemophilus influenzae***

Los niños infectados por el VIH deben recibir vacuna frente a *H. influenzae* (Hib) según el calendario vacunal habitual<sup>25</sup> (AI). Esta vacuna no está indicada, ni contraindicada, en adultos.

#### ***Neisseria meningitidis***

Los niños infectados por el VIH deben recibir la vacuna frente a *N. meningitidis* C según el calendario vacunal ha-

bitual<sup>25</sup> (AI). No hay recomendaciones específicas para la inmunización en pacientes adultos.

### Miscelánea

En la actualidad no se recomienda ninguna forma de profilaxis primaria ni secundaria de las infecciones por *Samonella no-typhi*, *Campylobacter* spp. o *Bartonella* spp. (EIII).

## Profilaxis de las infecciones parasitarias importadas

A diferencia de las infecciones oportunistas tradicionalmente asociadas al VIH, en la gran mayoría de las parasitosis importadas se carece de información sobre la necesidad de quimioprofilaxis. En general, la mejor actitud preventiva pasa por evitar ponerse en contacto con el patógeno junto con el diagnóstico y tratamiento tempranos. Salvo en casos muy concretos no producen infecciones crónicas latentes asintomáticas que se reactiven como consecuencia de la inmunosupresión. Por este motivo, los conceptos de profilaxis primaria y secundaria aplicados clásicamente a las infecciones oportunistas no se corresponden directamente con la mayoría de estas parasitosis. Esto no es óbice para que el curso clínico pueda ser más grave y la respuesta al tratamiento peor<sup>9</sup>.

Las medidas preventivas relacionadas con la exposición a las parasitosis importadas y los vectores que las transmiten se resumen en la tabla 7. Como normas generales, y especialmente si se viaja a zonas donde estas enfermedades son endémicas, se recomienda:

- Beber agua con garantías sanitarias y, si no es posible, agua embotellada.
- No ingerir alimentos crudos o poco cocinados, especialmente pescado, marisco, carne, huevos y leche no higienizada. Asegurarse de que las ensaladas, verduras y frutas que se consumen crudas se han lavado adecuadamente.
- No andar descalzo. Evitar el contacto directo de la piel con el suelo.
- Evitar bañarse en ríos o lagos, especialmente en África subsahariana.
- Evitar el contacto estrecho con animales.
- Prevenir las picaduras de artrópodos que pueden actuar como vectores. Utilizar repelentes de insectos (Relec<sup>®</sup>, Goibi Xtreme<sup>®</sup> o Aután activo<sup>®</sup>).

### Amebiasis (tabla 7)

*Entamoeba histolytica* es un protozoo parásito de distribución mundial aunque su prevalencia es mayor en países con condiciones sanitarias deficientes. En los pacientes con infección por el VIH no se ha descrito peor respuesta al tratamiento ni una mayor tasa de enfermedad invasiva en los portadores asintomáticos.

### Medidas para prevenir la exposición al patógeno

La amebiasis se transmite principalmente por ingestión de agua o alimentos contaminados con heces que contengan quistes, los cuales son bastante resistentes al cloro. Puede haber transmisión por contacto oral-anal o con personas portadoras en condiciones de higiene deficiente. Por

eso, la principal forma de evitar la infección es una higiene adecuada y el control de agua y alimentos. En pacientes hospitalizados se recomiendan medidas de aislamiento entérico.

### Profilaxis primaria y secundaria

La profilaxis primaria consistiría en el tratamiento de los portadores de quistes, ya que el riesgo de desarrollo de enfermedad invasora en portadores intestinales asintomáticos es del 3 al 10% al año. La terapia se basa en el uso de un amebicida con actividad en la luz intestinal<sup>236,237</sup> (AII). De igual manera, aquellos pacientes que sufran una amebiasis invasiva, intestinal o extraintestinal, deberán recibir un amebicida de luz intestinal, ya que el metronidazol elimina menos del 50% de los quistes<sup>238-241</sup> (AI).

### Malaria (tabla 7)

La malaria es una enfermedad que se distribuye por las áreas tropicales y subtropicales del mundo, produciéndose de 300 a 800 millones de casos anuales y entre 1 y 3 millones de muertes. Está producida por protozoos parásitos del género *Plasmodium*: *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* y el más recientemente descrito *P. knowlesi*. La mayor parte de las muertes son producidas por *P. falciparum*. En los pacientes infectados por el VIH las manifestaciones clínicas suelen ser más graves, especialmente en las embarazadas, y la parasitemia mayor<sup>242,243</sup>.

### Medidas para prevenir la exposición al patógeno

La malaria es transmitida por las hembras hematófagas de los mosquitos del género *Anopheles*. Por lo general pican por la noche, aunque hay especies que también lo hacen al atardecer y en las primeras horas de la mañana. La transfusión de sangre infectada, el trasplante de órganos o el uso de jeringas o material de inyección contaminado (como en el caso de adictos a drogas por vía parenteral) también puede transmitir la malaria<sup>244</sup>.

Las medidas de prevención van dirigidas a evitar la picadura del vector y, en el caso de que ésta se produzca, a impedir el desarrollo del parásito. En el primer caso se recomienda el uso de repelentes de insectos que contengan DEET (dietil toluamida) en concentraciones del 30 al 50%, o picaridina. Estos productos pueden ser usados por mujeres embarazadas. También puede rociarse la ropa con repelentes que contengan permetrina, cuyo efecto persiste hasta 2 semanas y es resistente a varios lavados. Como medida de barrera adicional deben usarse mosquiteras, idealmente impregnadas con insecticidas, si la picadura de los mosquitos es probable durante la noche<sup>245</sup>.

### Profilaxis primaria y secundaria

La quimioprofilaxis en la malaria tiene como objetivo prevenir o suprimir los síntomas producidos por las formas hemáticas del parásito. Debe tomarse antes, durante y después de salir del área malárica (AI). La pauta dependerá del fármaco utilizado. En la indicación de la profilaxis hay que tener en cuenta el itinerario, la probabilidad y la frecuencia de exposición al parásito, así como la existencia de resistencia a los fármacos antipalúdicos<sup>241,245,246</sup>.



TABLA 7. Profilaxis de enfermedades parasitarias en pacientes adultos y adolescentes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana

Patógeno	Profilaxis primaria	Profilaxis secundaria	Prevención de la infección
<i>Entamoeba histolytica</i>	Para los portadores asintomáticos: Paramomicina v.o. 500 mg cada 8 h, durante 5-10 días. Alternativas: Furoato de diloxanida 500 mg cada 8 h durante 10 días. Iodoquinol 650 mg cada 8 h, durante 20 días		Control de agua y alimentos. Higiene personal adecuada, lavado de manos y relaciones sexuales seguras (especialmente si implican contacto oral-anal)
Malaria por <i>P. falciparum</i> sensible a cloroquina, <i>P. vivax</i> , <i>P. ovale</i> y <i>P. malariae</i>	Para evitar la parasitación: Cloroquina v.o. 300 mg de base, una vez a la semana. Alternativa: Hidroxicloroquina v.o. 310 mg de base (400 mg de sal), una vez a la semana. En ambos casos, administrar una semana antes de la entrada en zona malárica, durante la estancia y hasta 4 semanas después de abandonar el área		Medidas antimosquito: manga larga y pantalón largo por la noche y en las últimas y primeras horas del día. Repelentes de insectos. Ropa tratada con repelentes. Calzado cerrado. Mosquiteras tratadas con repelentes o insecticidas
Malaria por <i>P. falciparum</i> resistente a cloroquina	Mefloquina <sup>a</sup> v.o. 250 mg de sal, una vez a la semana. Administrar una semana antes de la entrada en zona malárica, durante la estancia y hasta 4 semanas después de abandonar el área malárica  Atovaquona-proguanil v.o. un comprimido (250 mg atovaquona + 100 mg de proguanil) QD. Administrar un día antes de la entrada en zona malárica, durante la estancia y hasta 7 días después de abandonar el área malárica  Doxiciclina <sup>b</sup> v.o. 100 mg QD. Administrar una semana antes de la entrada en zona malárica, durante la estancia y hasta 4 semanas después de abandonar el área  Primaquina v.o. 30 mg de base QD. Administrar un día antes de la entrada en zona malárica, durante la estancia y hasta 7 días después de abandonar el área malárica		
<i>Trypanosoma cruzi</i>	Tratamiento preventivo: Benznidazol <sup>d</sup> v.o. 5 mg/kg día, dividido en 2 dosis de 60 a 90 días (o incluso 120 días) Alternativa: Nifurtimox <sup>e</sup> v.o. 8 mg/kg día, dividido en 2-3 dosis de 60 a 90 días	Benznidazol v.o. 5 mg/kg día, dividido en 2 dosis, 3 veces/semana	Medidas antivector: repelentes de insectos. Mosquiteras tratadas con repelentes o insecticidas. Evitar los alojamientos rurales o dormir a la intemperie
<i>Trypanosoma brucei gambiense</i>	Tratamiento del infectado: - Fase temprana: Pentamidina i.v. o i.m. 4 mg/kg hasta 300 mg/día, durante 7 días - Fase tardía: Eflornitina i.v. 100 mg/kg QID, durante 14 días Alternativa: Melarsoprol i.v. 2,2 mg/kg al día, durante 10 días		Medidas antivector: manga larga y pantalón largo. No llevar ropa muy fina y de color claro. Los repelentes son poco eficaces. Evitar zonas con alta densidad de vector
<i>Trypanosoma brucei rhodesiense</i>	- Fase temprana: Suramina i.v. 5 mg/kg el primer día, luego 20 mg/kg (hasta 1 g) los días 3, 5, 12, 19, 26 - Fase tardía: pretratamiento con suramina, 5 mg/kg el primer día y 20 mg/kg el tercer día. Luego melarsoprol i.v. 1,8 mg/kg (día 5), 2,16 mg/kg (día 6), 2,52 mg/kg (días 7 y 14), 2,88 mg/kg (día 15), 3,24 (día 16), 2,9 (día 20), 3,6 (hasta 180 mg, días 23, 24 y 25)		
<i>Cyclospora cayatanensis</i>	No indicada	Cotrimoxazol (160/800 mg) v.o., QD, 3 veces/semana Alternativa: Ciprofloxacina 500 mg v.o. QD, 3 veces por semana	Control de agua y alimentos. Evitar baños en agua dulce potencialmente contaminada

(Continúa)

**TABLA 7. Profilaxis de enfermedades parasitarias en pacientes adultos y adolescentes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana** (Continuación)

Patógeno	Profilaxis primaria	Profilaxis secundaria	Prevención de la infección
<i>Strongyloides stercoralis</i>	<i>Tratamiento preventivo:</i> Ivermectina v.o. 200 µg/kg QD, repetir la dosis a la semana. Albendazol <sup>f</sup> v.o. 400 mg BID, durante 3-5 días, o Albendazol v.o. 800 mg BID, durante 3 días		Evitar andar descalzo o poner en contacto la piel desnuda con suelos potencialmente contaminados. Descartar esta parasitosis en pacientes que vayan a recibir tratamiento inmunosupresor (especialmente corticoides) o que estén infectados por el HTLV-1
<i>Schistosoma</i> sp.	<i>Tratamiento del infectado:</i> Praziquantel <sup>g</sup> v.o. 40 mg/kg en dosis única. En el caso de <i>S. japonicum</i> o <i>S. mekongi</i> administrar 2 dosis de 30 mg/kg separadas por 3 h. Alternativa: Metrifonato v.o. 10 mg/kg en dosis única		Evitar el baño y el contacto con agua de ríos o lagos infestados de cercarias En caso de contacto accidental, secar vigorosamente con una toalla las áreas húmedas y aplicar posteriormente alcohol al 70%
<i>Taenia solium</i> Cisticercosis	<i>Tratamiento del infectado:</i> Esteroides para el control de los síntomas + Albendazol <sup>g</sup> v.o. 400 mg BID, durante 8-30 días. Praziquantel v.o. 100 mg/kg/día en 3 dosis, un día, seguido de 50 mg/kg/día en 3 dosis durante 29 días		Cisticercosis: Control de agua y alimentos. Higiene personal adecuada y lavado de manos Teniasis: No ingerir carne de cerdo cruda o poco hecha. La congelación a -5 °C durante 3 días destruye los cisticercos.
Filariosis <i>Onchocerca volvulus</i>	<i>Tratamiento del infectado:</i> Ivermectina v.o. 150 µg/kg, dosis única, cada 6-12 meses		Manga larga y pantalón largo. Según el vector, extremar las medidas preventivas en la noche y en las últimas y primeras horas del día. Repelentes de insectos. Ropa tratada con repelentes. Calzado cerrado. Mosquiteras tratadas con repelentes o insecticidas
<i>Loa loa</i>	Dietilcarbamacina v.o. 6 mg/kg, en 3 dosis, durante 21 días. En casos de hipermicrofilaremia considerar iniciar antes albendazol v.o. 200 mg BID durante 21 días y luego administrar Ivermectina o DEC		
<i>Wuchereria bancrofti</i> , <i>Brugia malayi</i> y <i>B. timori</i>	Dietilcarbamacina v.o. 6 mg/kg, en 3 dosis, durante 10-14 días		
<i>Mansonella perstans</i>	Albendazol v.o. 400 mg BID, durante 10 días. Mebendazol v.o. 100 mg, BID, durante 30 días		
<i>Mansonella streptocerca</i>	Dietilcarbamacina v.o. 6 mg/kg, en 3 dosis de 12-21 días		
<i>Mansonella ozzardi</i>	Ivermectina v.o. 200 µg/kg, en dosis única		
Larva migratoria cutánea	<i>Tratamiento del infectado:</i> Albendazol v.o. 400 mg BID, durante 3 días. Ivermectina v.o. 200 µg/kg QD, durante 1-2 días		Evitar andar descalzo o poner en contacto la piel desnuda con suelos potencialmente contaminados
Larva migratoria visceral	<i>Tratamiento del infectado:</i> Albendazol v.o. 400 mg BID, durante 5 días. Mebendazol v.o. 100-200 mg, BID, durante 5 días		Precaución al manipular tierra potencialmente contaminada con heces de perro. Higiene personal adecuada especialmente en el contacto con perros

<sup>a</sup>La mefloquina puede iniciarse 3 o 4 semanas antes para evaluar la tolerabilidad y en caso de que sea mala cambiar a otro régimen profiláctico.

<sup>b</sup>Contraindicada en mujeres embarazadas.

<sup>c</sup>Profilaxis para casos especiales. La primaquina se utiliza como profilaxis y para eliminar las formas durmientes hepáticas de *P. vivax* y *P. ovale* y prevenir las recaídas. Dado que la primaquina puede causar anemia hemolítica grave en personas con déficit de G6PDH, los pacientes deben ser estudiados previamente a su administración.

<sup>d</sup>Se considera al benznidazol de elección por su mayor facilidad de adquisición (se solicita por medicamentos extranjeros). Nifurtimox sólo está disponible en Argentina y Alemania.

<sup>e</sup>Existe mucha menos experiencia con el uso de Nifurtimox en pacientes con enfermedad de Chagas.

<sup>f</sup>Administrar con la comida ya que mejora la absorción, especialmente grasa.

<sup>g</sup>En casos de sospecha de infección con sensibilidad disminuida administrar una dosis de 60 mg/kg en dos tomas separadas por 3 h.

BID: dos veces al día; QD: una vez al día; v.o.: vía oral.

En la actualidad existe poca información acerca de posibles interacciones entre fármacos antirretrovirales y antipalúdicos<sup>247,248</sup>. Debido a sus características farmacocinéticas, podrían existir interacciones entre atovaquona y mefloquina con los inhibidores de proteasa, por lo que el uso simultáneo de estos agentes debe realizarse con precaución. En este sentido, tanto el lopinavir/r como el ritonavir a las dosis usadas para potenciar el efecto de otros IP, pueden disminuir los niveles de atovaquona. Hasta el momento no se ha establecido si este descenso tiene consecuencias clínicas, ni si hay que modificar la dosis de atovaquona cuando se administra junto a estos fármacos<sup>247</sup>. Aunque no se han encontrado interacciones farmacológicas significativas en la administración simultánea de mefloquina con indinavir o nelfinavir, se recomienda usarla con precaución junto a otros IP, sobre todo si no están potenciados con ritonavir, ya que la mefloquina podría disminuir sus concentraciones plasmáticas<sup>249</sup>. Aunque los niveles de artemether-lumefantrina (Riamet®) se ven aumentados por el uso concomitante de lopinavir/ritonavir (Kaletra®) (lo contrario no se verifica), no parece que sea necesario el ajuste de dosis salvo en casos de alteraciones de la conducción cardíaca preexistentes<sup>250</sup>.

El tratamiento correcto erradica la parasitación, por lo que no persisten formas crónicas latentes asintomáticas que pudieran reactivarse con la inmunosupresión. En algunos casos pueden existir parasitaciones subclínicas, especialmente en inmigrantes con inmunidad parcial, en las semanas siguientes a un tratamiento subóptimo o por un exceso en la respuesta inmune (esplenomegalia malarica hiperreactiva). En estos casos, la PCR para malaria es muy útil, ya que el frotis y la gota gruesa pueden no detectar la parasitemia. Una vez diagnosticada la malaria lo indicado es tratarla.

### **Tripanosomiasis americana o enfermedad de Chagas (tabla 7)**

Es una parasitosis endémica del continente americano producida por el protozoo parásito *Trypanosoma cruzi*. Es transmitida por chinches hematófagos de la familia *Reduviidae* (vinchucas, chinches besadoras o chipos) que una vez infectados transmiten este parásito de por vida. Otras vías descritas de infección son las transfusiones de sangre, el trasplante de órganos, vía transplacentaria y por la ingestión de zumos de fruta y jugo de caña de azúcar<sup>251</sup>.

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

En ambientes domésticos y peridomésticos los chinches tienden a picar durante la noche. Además del uso de repelentes de insectos durante el día sería recomendable el uso de mosquiteras impregnadas con insecticida por la noche, especialmente en áreas rurales o con altas densidades del vector. A esto hay que sumar el control de la sangre para transfusión y los donantes de órganos.

### **Profilaxis primaria y secundaria**

La enfermedad de Chagas tiene un comportamiento similar al de otras infecciones oportunistas en el paciente infectado por el VIH: sus manifestaciones son más gra-

ves, a menudo el comienzo se produce como una reactivación en sujetos con menos de 200 CD4/ $\mu$ l y la respuesta al tratamiento es peor<sup>9,252-256</sup>. Existe muy poca experiencia en relación con el tratamiento y la quimioprofilaxis de esta parasitación. A esto hay que sumar que a medida que se cronifica la respuesta al tratamiento es peor, que no se dispone de un método fiable de evaluación de la respuesta y que los fármacos con que contamos tampoco han demostrado inequívocamente su eficacia en la infección crónica. No obstante, dada la gravedad de los casos descritos<sup>257,258</sup>, y que en general también se indica para pacientes no infectados por el VIH, parece razonable el tratamiento preventivo de los individuos coinfectados con una PCR para *T. cruzi* positiva (AIII). La duración no está establecida, aunque hay autores que propugnan prolongar el tratamiento hasta el doble de lo habitual (120 días).

En cuanto a la profilaxis secundaria, la falta de información es aún mayor. Por sus similitudes con otras infecciones oportunistas y la gravedad de sus manifestaciones clínicas, podría considerarse el uso del benznidazol como profilaxis secundaria (CIII). No pueden hacerse recomendaciones en cuanto al tiempo durante el cual debería mantenerse o cuándo considerar su suspensión, pero parece razonable continuar la profilaxis mientras los linfocitos CD4 no superen los 200-350/ $\mu$ l y la carga vírica no sea indetectable con TARGA, como mínimo durante 6 meses.

### **Tripanosomiasis africana o enfermedad del sueño (tabla 7)**

Es una parasitosis endémica del África subsahariana que se transmite por la picadura de la mosca Tse-tse (*Glossina* sp.), aunque también es posible por transmisión directa por contaminación de sangre de la probóscide de tábanos o en accidentes de laboratorio. Está producida por dos subespecies de tripanosoma indistinguibles morfológicamente: *Trypanosoma brucei rhodesiense* y *T. b. gambiense*. Las formas más graves y de evolución más rápida se asocian al primero.

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

Los casos de infección por *T. brucei* son muy infrecuentes entre viajeros, pero se han descrito principalmente en África oriental asociados a safaris de recreo. Las moscas Tse-tse se ven atraídas por los colores oscuros y pican a través de ropa ligera. No les afectan los repelentes de insectos. La mejor prevención es evitar las áreas donde típicamente se localizan.

### **Profilaxis primaria y secundaria**

Aunque no parece que haya una asociación epidemiológica entre la tripanosomiasis africana y la infección por el VIH, sí parece que la respuesta al tratamiento podría ser peor<sup>259,260</sup>. Además, hay que tener en cuenta que en el caso del *Trypanosoma brucei gambiense* los síntomas pueden presentarse hasta años después de la infección. Más que profilaxis primaria, en los pacientes potencialmente infectados, habría que hacer un diagnóstico temprano e instaurar tratamiento específico<sup>9,241,261-266</sup> (AI-AII). No hay información acerca de si es necesaria la profilaxis secundaria.

### **Ciclosporiasis** (tabla 7)

Se produce por la parasitación de la porción proximal del intestino delgado por *Cyclospora cayetanensis*. En pacientes con infección por el VIH el cuadro clínico es similar al producido por *Cryptosporidium* sp., con recurrencias si no se instaure profilaxis secundaria.

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

Se transmite por vía fecal-oral, asociada a la ingesta de alimentos o baños en aguas contaminadas. Es resistente a la cloración. La prevención de la exposición se realiza a través de una higiene adecuada y el control de agua y alimentos.

### **Profilaxis primaria y secundaria**

La profilaxis primaria no está indicada. La profilaxis secundaria se realiza con cotrimoxazol<sup>114,267</sup> (AII) o alternativamente con ciprofloxacina<sup>114</sup> (BII).

### **Estrongiloidiasis** (tabla 7)

Es una helmintiasis del duodeno y parte proximal del yeyuno producida por *Strongyloides stercoralis*. Su distribución es mundial, fundamentalmente en áreas tropicales y templadas, y se asocia a condiciones sanitarias deficientes. Aunque inicialmente se la consideró una infección oportunista, se ha visto que se relaciona principalmente por la inmunosupresión asociada al uso de corticoides<sup>268,269</sup> y la infección por el HTLV-1.

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

Fundamentalmente se resumen en una buena higiene personal y evitar andar descalzo o poner en contacto la piel con el suelo en áreas endémicas. De esta forma se evita el contacto con las larvas filariformes infectantes.

### **Profilaxis primaria y secundaria**

Esta infestación hay que sospecharla en individuos provenientes o que hayan viajado a áreas endémicas, sobre todo si presentan eosinofilia y es previsible que reciban corticoides u otro tratamiento inmunosupresor. En esos casos estaría indicado el tratamiento etiológico o empírico con albendazol<sup>8,241,270-275</sup> (AII). No hay datos que indiquen la necesidad de profilaxis secundaria.

### **Esquistosomiasis** (tabla 7)

La esquistosomiasis está producida por trematodos del género *Schistosoma* que se distribuyen por las áreas tropicales y subtropicales de África, Oriente medio, Asia oriental, islas Filipinas y algunas regiones de Sudamérica. No hay claras evidencias de que la esquistosomiasis sea más grave o difícil de tratar en personas infectadas por el VIH.

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

La infestación se adquiere a través de la piel, al vadear o bañarse en ríos y lagos de agua dulce donde está presente la fase larvaria libre (cercaria), por lo que debe evitarse el contacto con agua dulce en áreas endémicas. Se recomienda la realización de serología específica si se ha estado expuesto al parásito.

### **Profilaxis primaria y secundaria**

En individuos con sospecha de infección por este parásito (síntomas sugerentes o eosinofilia con o sin confirmación parasitológica) provenientes o que hayan residido en áreas endémicas, estaría indicado el tratamiento con praziquantel<sup>9,276</sup>. La administración temprana de este fármaco (en el primer mes tras la exposición) no se ha mostrado eficaz en la prevención de la esquistosomiasis<sup>277</sup> (DII). No hay datos que indiquen la necesidad de profilaxis secundaria.

### **Cisticercosis** (tabla 7)

La cisticercosis es una parasitación de distribución mundial, aunque su prevalencia es mayor en áreas donde las condiciones sanitarias son deficientes y se consume carne de cerdo cruda o poco cocinada (principalmente en África subsahariana, América Latina y Asia meridional). El cisticerco es la fase larvaria de la *Taenia solium*, cuyo huésped definitivo es el hombre. No obstante, los seres humanos pueden desarrollar la cisticercosis si ingieren proglótidos o huevos de *T. solium*. En los pacientes infectados por el VIH no parece que esta enfermedad sea más grave, aunque sí más frecuentes las presentaciones atípicas<sup>278,279</sup>.

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

Evitar la ingestión de huevos mediante una adecuada higiene personal, y el control de agua y alimentos que podrían verse contaminados por el contacto con heces de portadores de *T. solium*. Evitar la infestación con el adulto al ingerir carne cruda o poco cocinada por la posibilidad de una autoinfestación.

### **Profilaxis primaria y secundaria**

El tratamiento con albendazol y praziquantel ha mostrado eficacia en el tratamiento de la enfermedad sintomática<sup>8,241,280-286</sup> (BI). Como profilaxis primaria, podría considerarse el tratamiento de los pacientes con quistes viables pero asintomáticos en previsión de futuras complicaciones si tienen menos de 200 linfocitos CD4/ $\mu$ l o es probable un deterioro inmunológico significativo (CIII).

### **Filariosis** (tabla 7)

Las filariosis son infestaciones por nematodos transmitidos por un insecto vector. Se distribuyen por zonas tropicales de África, Asia y Sudamérica. No se ha mostrado que sean más graves o la respuesta al tratamiento peor en pacientes con infección por el VIH.

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

En general, la prevención de la infestación por estos gusanos pasa por evitar la picadura del insecto vector (mosquitos, tábanos y algunos tipos de moscas) mediante el uso de repelentes y ropa adecuada. No obstante, en general la transmisión por el vector no suele ser muy eficaz, por lo que se necesitan picaduras repetidas para que se establezca el parásito. En el caso concreto de la prevención de la infestación por Loa-loa, el uso de dietilcarbamacina en dosis de 300 mg semanales se ha mostrado eficaz en personas que van a estar largo tiempo en áreas endémicas<sup>287</sup> (AI).



### **Profilaxis primaria y secundaria**

El tratamiento de los pacientes infectados por el VIH se haría como en los VIH negativos. No hay datos que indiquen la necesidad de profilaxis secundaria.

### **Larva migratoria cutánea y visceral**

Son la consecuencia de la infestación por los estados larvarios de uncinarias (larva migratoria cutánea) o por la ingesta de huevos de áscaris (larva migratoria visceral) de perros y gatos. No hay evidencias de que en los pacientes infectados por el VIH se comporten de manera distinta que en el individuo inmunocompetente.

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

En el caso de las uncinarias, evitar andar descalzo o el contacto de la piel desnuda con el suelo, mientras que para la larva visceral, hay que evitar la ingestión de huevos a través del contacto con suelo contaminado con heces de perro y el mantenimiento de una higiene adecuada en el contacto con perros.

### **Profilaxis primaria y secundaria**

Hay que sospechar esta infestación cuando existen síntomas característicos o una eosinofilia no justificada por fármacos, procesos alérgicos u otras causas. A veces es necesario el tratamiento empírico. El tratamiento es como en los individuos inmunocompetentes<sup>9,241</sup>. No hay datos que indiquen la necesidad de profilaxis secundaria, ya que son parasitosis que pueden erradicarse del hospedador.

### **Agradecimientos**

A los Drs. Juan Emilio Losa (Hospital de Alcorcón, Madrid) y María Jesús Barberá (Unidad de Infecciones de Transmisión Sexual, CAP Drassanes, Barcelona) por su colaboración en la revisión crítica del manuscrito.

### **Relación de los miembros del Panel de expertos de GESIDA y Plan Nacional sobre el Sida**

*Coordinador:* José M. Miró (Hospital Clínic-IDIBAPS, Universidad de Barcelona, Barcelona).

*Redactores:* José Sanz (Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares), Fernando Lozano (Hospital de Valme, Sevilla), Josep Mallolas (Hospital Clínic-IDIBAPS, Universidad de Barcelona, Barcelona), Santiago Moreno (Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid), Koldo Aguirrebengoa (Hospital de Cruces, Bilbao) y José Pérez-Molina (Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid).

*Revisores:* Daniel Podzamczar (Hospital de Bellvitge-IDIBELL, Universidad de Barcelona, L'Hospitalet de Llobregat), Rafael Rubio (Hospital 12 de Octubre, Madrid), José López-Aldeguer (Hospital La Fe, Valencia), Jaime Cosín (Hospital Universitario General Gregorio Marañón, Madrid), Félix Gutiérrez (Hospital de Elche, Alicante), Julio Arribas (Hospital Ntra. Sra. de Aránzazu, San Sebastián), José Luis Casado (Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid), Juan Carlos López Bernardo de Quirós (Hospital Universitario General Gregorio Marañón, Madrid), Juan Berenguer (Hospital Universitario General Gregorio Marañón, Madrid), José Baraia-Etxaburu (Hospital de Basurto, Bilbao), José María Kindelán (Hospital Reina Sofía, Córdoba), Ana Menasalvas (Hospital Universitario Morales Messeguer, Murcia), José A. Iribarren (Hospital Ntra. Sra. de Aránzazu, San Sebastián), Federico Pulido (Hospital 12 de Octubre, Madrid), Esteban Ribera (Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona), M. Paloma Geijó (Hospital Virgen de la Luz, Cuenca), Carlos Barros (Hospital de Móstoles, Madrid), Miguel Ángel von Wichman (Hospital

Ntra. Sra. de Aránzazu, San Sebastián), Rosario Palacios (Hospital Virgen de la Victoria, Málaga), Juan F. Lorenzo (Hospital General Yagüe, Burgos), Javier Ena (Hospital Marina Baixa, Villajoyosa, Alicante), Miguel Cordero (Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca), Juan Luis Gómez-Sirvent (Hospital Universitario de Canarias, Santa Cruz de Tenerife) y Rosa Polo (Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida, Madrid).

### **Bibliografía**

1. Fischl MA, Dickinson GM, La Voie L. Safety and efficacy of sulfamethoxazole and trimethoprim chemoprophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia in AIDS. *JAMA*. 1988;259:1185-9.
2. Kitahata MM, Koepsell TD, Deyo RA, Maxwell CL, Dodge WT, Wagner EH. Physicians' experience with the acquired immunodeficiency syndrome as a factor in patients' survival. *N Engl J Med*. 1996;334:701-6.
3. Palella FJ, Jr., Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med*. 1998;338:853-60.
4. Miller V, Mocroft A, Reiss P, Katlama C, Papadopoulos AI, Katzenstein T, et al. Relations among CD4 lymphocyte count nadir, antiretroviral therapy, and HIV-1 disease progression: results from the EuroSIDA study. *Ann Intern Med*. 1999;130:570-7.
5. Autran B, Carcelain G, Li TS, Blanc C, Mathez D, Tubiana R, et al. Positive effects of combined antiretroviral therapy on CD4+ T cell homeostasis and function in advanced HIV disease. *Science*. 1997;277:112-6.
6. Komanduri KV, Viswanathan MN, Wieder ED, Schmidt DK, Bredt BM, Jacobson MA, et al. Restoration of cytomegalovirus-specific CD4+ T-lymphocyte responses after ganciclovir and highly active antiretroviral therapy in individuals infected with HIV-1. *Nat Med*. 1998;4:953-6.
7. Kovacs J, Masur H. HIV related opportunistic infections: still relevant after 25 years of AIDS progress. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2008;26:323-4.
8. Caro-Murillo AM, Castilla J, Pérez-Hoyos S, Miró JM, Podzamczar D, Rubio R, et al. Spanish cohort of naïve HIVinfected patients (CoRIS): rationale, organization and initial results. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2007;25:23-31.
9. Panel de expertos de GESIDA y 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 antirretroviral de gran actividad. Recomendaciones del Grupo de Estudio del Sida (GESIDA)/Plan Nacional sobre el Sida. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2008;26:356-79.
10. Berenguer J, Laguna F, López-Aldeguer J, Moreno S, Arribas JR, Arrizabalaga J, et al. Prevención de las infecciones oportunistas en pacientes adultos y adolescentes infectados por el VIH. Recomendaciones de GESIDA/Plan Nacional sobre el Sida. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2004;22:160-76.
11. Casado JL, Arrizabalaga J, Montes M, Marti-Belda P, Tural C, Pinilla J, et al. Incidence and risk factors for developing cytomegalovirus retinitis in HIV-infected patients receiving protease inhibitor therapy. Spanish CMV-AIDS Study Group. *Aids*. 1999;13:1497-502.
12. Miró JM, Buira E, Mallolas J, Gallart T, Moreno A, Zamora L, et al. Linfocitos CD4+ e infecciones oportunistas y neoplasias en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Med Clin (Barc)*. 1994;102:566-70.
13. Stringer JR, Beard CB, Miller RF, Wakefield AE. A new name (*Pneumocystis jirovecii*) for *Pneumocystis* from humans. *Emerg Infect Dis*. 2002;8:891-6.
14. Phair J, Munoz A, Detels R, Kaslow R, Rinaldo C, Saah A. The risk of *Pneumocystis carinii* pneumonia among men infected with human immunodeficiency virus type 1. Multicenter AIDS Cohort Study Group. *N Engl J Med*. 1990;322:161-5.
15. Bacellar H, Munoz A, Hoover DR, Phair JP, Besley DR, Kingsley LA, et al. Incidence of clinical AIDS conditions in a cohort of homosexual men with CD4+ cell counts < 100/mm<sup>3</sup>. Multicenter AIDS Cohort Study. *J Infect Dis*. 1994;170:1284-7.
16. Kovacs JA, Masur H. Prophylaxis against opportunistic infections in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med*. 2000;342:1416-29.
17. Fisk DT, Meshnick S, Kazanjian PH. *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients in the developing world who have acquired immunodeficiency syndrome. *Clin Infect Dis*. 2003;36:70-8.
18. Pifer LL, Hughes WT, Stagno S, Woods D. *Pneumocystis carinii* infection: evidence for high prevalence in normal and immunosuppressed children. *Pediatrics*. 1978;61:35-41.

19. Beard CB, Carter JL, Keely SP, Huang L, Pieniazek NJ, Moura IN, et al. Genetic variation in *Pneumocystis carinii* isolates from different geographic regions: implications for transmission [In Process Citation]. *Emerg Infect Dis*. 2000;6:265-72.
20. Manoloff ES, Francioli P, Taffe P, Van Melle G, Bille J, Hauser PM. Risk for *Pneumocystis carinii* transmission among patients with pneumonia: a molecular epidemiology study. *Emerg Infect Dis*. 2003;9:132-4.
21. Kaplan JE, Hanson DL, Navin TR, Jones JL. Risk factors for primary *Pneumocystis carinii* pneumonia in human immunodeficiency virus-infected adolescents and adults in the United States: reassessment of indications for chemoprophylaxis. *J Infect Dis*. 1998;178:1126-32.
22. Manabe YC, Campbell JD, Sydnor E, Moore RD. Immune reconstitution inflammatory syndrome. Risk factors and treatment implications. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007;46:456-62.
23. Podzamczar D, Santin M, Jiménez J, Casanova A, Bolao F, Gudiol GR. Thrice-weekly cotrimoxazole is better than weekly dapsone-pyrimethamine for the primary prevention of *Pneumocystis carinii* pneumonia in HIV-infected patients. *Aids*. 1993;7:501-6.
24. El-Sadr WM, Luskin-Hawk R, Yurik TM, Walker J, Abrams D, John SL, et al. A randomized trial of daily and thrice-weekly trimethoprim-sulfamethoxazole for the prevention of *Pneumocystis carinii* pneumonia in human immunodeficiency virus-infected persons. Terry Beinr Community Programs for Clinical Research on AIDS (CPCRA). *Clin Infect Dis*. 1999;29:775-83.
25. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for preventing opportunistic infections among HIV-infected persons (2002). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2002;51:1-52.
26. Blum RN, Miller LA, Gaggini LC, Cohn DL. Comparative trial of dapsone versus trimethoprim/sulfamethoxazole for primary prophylaxis of *Pneumocystis carinii* pneumonia. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1992;5:341-7.
27. Podzamczar D, Salazar A, Jiménez J, Consiglio E, Santin M, Casanova A, et al. Intermittent trimethoprim-sulfamethoxazole compared with dapsone-pyrimethamine for the simultaneous primary prophylaxis of *Pneumocystis pneumonia* and toxoplasmosis in patients infected with HIV. *Ann Intern Med*. 1995;122:755-61.
28. Mallolas J, Zamora L, Gatell JM, Miró JM, Vernet E, Valls ME, et al. Primary prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia: a randomized trial comparing cotrimoxazole, aerosolized pentamidine and dapsone plus pyrimethamine. *Aids*. 1993;7:59-64.
29. Hirschel B, Lazzarin A, Chopard P, Opravil M, Furrer HJ, Ruttimann S, et al. A controlled study of inhaled pentamidine for primary prevention of *Pneumocystis carinii* pneumonia. *N Engl J Med*. 1991;324:1079-83.
30. Schneider MM, Hoepelman AI, Eeftink Schattenkerk JK, Nielsen TL, van der Graaf Y, Frissen JP, et al. A controlled trial of aerosolized pentamidine or trimethoprim-sulfamethoxazole as primary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with human immunodeficiency virus infection. The Dutch AIDS Treatment Group. *N Engl J Med*. 1992;327:1836-41.
31. Ena J, Amador C, Pasquau F, Carbonell C, Benito C, Gutiérrez F. Once-a-month administration of intravenous pentamidine to patients infected with human immunodeficiency virus as prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Clin Infect Dis*. 1994;18:901-4.
32. El-Sadr WM, Murphy RL, Yurik TM, Luskin-Hawk R, Cheung TW, Balfour HH Jr, et al. Atovaquone compared with dapsone for the prevention of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with HIV infection who cannot tolerate trimethoprim, sulfonamides, or both. Community Program for Clinical Research on AIDS and the AIDS Clinical Trials Group. *N Engl J Med*. 1998;339:1889-95.
33. Chan C, Montaner J, Lefebvre EA, Morey G, Dohn M, McIvor RA, et al. Atovaquone suspension compared with aerosolized pentamidine for prevention of *Pneumocystis carinii* pneumonia in human immunodeficiency virus-infected subjects intolerant of trimethoprim or sulfonamides. *J Infect Dis*. 1999;180:369-76.
34. Schürmann D, Bergmann F, Albrecht H, Padberg J, Wünsche T, Grünwald T, et al. Effectiveness of twice-weekly pyrimethamine-sulfadoxine as primary prophylaxis of *Pneumocystis carinii* pneumonia and toxoplasmic encephalitis in patients with advanced HIV infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2002;21:353-61.
35. Podzamczar D, Miró JM, Bolao F, Gatell JM, Cosín J, Sirera G, et al. Twice-weekly maintenance therapy with sulfadiazine-pyrimethamine to prevent recurrent toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. *Ann Intern Med*. 1995;123:175-80.
36. Hardy WD, Feinberg J, Finkelstein DM, Power ME, He W, Kaczka C, et al. A controlled trial of trimethoprim-sulfamethoxazole or aerosolized pentamidine for secondary prophylaxis of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. AIDS Clinical Trials Group Protocol 021. *N Engl J Med*. 1992;327:1842-8.
37. Centers for Disease Control and Prevention. Treating opportunistic infections among HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association/Infectious Diseases Society of America. *MMWR*. 2004;53:1-112.
38. López Bernaldo de Quirós JC, Miró JM, Peña JM, Podzamczar D, Alberdi JC, Martínez E, et al. A randomized trial of the discontinuation of primary and secondary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia after highly active antiretroviral therapy in patients with HIV infection. Grupo de Estudio del SIDA 04/98. *N Engl J Med*. 2001;344:159-67.
39. Koletar SL, Heald AE, Finkelstein D, Hafner R, Currier JS, McCutchan JA, et al. A prospective study of discontinuing primary and secondary *Pneumocystis carinii* pneumonia prophylaxis after CD4 cell count increase to  $> 200 \times 10^6/l$ . *Aids*. 2001;15:1509-15.
40. Furrer H, Egger M, Opravil M, Bernasconi E, Hirschel B, Battegay M, et al. Discontinuation of primary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia in HIV-1-infected adults treated with combination antiretroviral therapy. Swiss HIV Cohort Study. *N Engl J Med*. 1999;340:1301-6.
41. García Vazquez E, de Górgolas Hernández M, García Delgado R, Fernández Guerrero ML. Suspensión de profilaxis frente a neumonía por *Pneumocystis carinii* en pacientes con tratamiento antirretroviral combinado eficaz. Estudio de 85 casos. *Med Clin (Barc)*. 1999;113:89-90.
42. Trikalinos TA, Ioannidis JP. Discontinuation of *Pneumocystis carinii* prophylaxis in patients infected with human immunodeficiency virus: A meta-analysis and decision analysis. *Clin Infect Dis*. 2001;33:1901-9.
43. Soriano V, Dona C, Rodríguez-Rosado R, Barreiro P, González-Lahoz J. Discontinuation of secondary prophylaxis for opportunistic infections in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy. *Aids*. 2000;14:383-6.
44. Ledergerber B, Mocroft A, Reiss P, Furrer H, Kirk O, Bickel M, et al. Discontinuation of secondary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with HIV infection who have a response to antiretroviral therapy. Eight European Study Groups. *N Engl J Med*. 2001;344:168-74.
45. Mussini C, Pezzotti P, Antinori A, Borghi V, Monforte A, Govoni A, et al. Discontinuation of secondary prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia in human immunodeficiency virus-infected patients: a randomized trial by the CIOP Study Group. *Clin Infect Dis*. 2003;36:645-51.
46. Zellweger C, Opravil M, Bernasconi E, Cavassini M, Bucher HC, Schiffer V, et al. Long-term safety of discontinuation of secondary prophylaxis against *Pneumocystis pneumonia*: Prospective multicentre study. *Aids*. 2004;18:2047-53.
47. D'Egidio GE, Kravcik S, Cooper CL, Cameron DW, Fergusson DA, Angel JB. *Pneumocystis jiroveci* pneumonia prophylaxis is not required with a CD4+ T-cell count  $< 200$  cells/mm<sup>3</sup> when viral replication is suppressed. *Aids*. 2007;21:1711-5.
48. Green H, Hay P, Dunn DT, McCormack S. A prospective multicentre study of discontinuing prophylaxis for opportunistic infections after effective antiretroviral therapy. *HIV Medicine*. 2004;5:278-83.
49. Álvarez-Martínez M, Moreno A, Miró JM, Valls ME, Rivas P, de Lazzari E, et al. *Pneumocystis jiroveci* pneumonia in Spanish HIV-infected patients in the combined antiretroviral therapy era: prevalence of dihydropteroate synthase mutations and prognostic factors of mortality [en prensa]. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2008 Jun 11.
50. Luft BJ, Remington JS. Toxoplasmic encephalitis in AIDS. *Clin Infect Dis*. 1992;15:211-22.
51. Miró JM, Murray HW, Katlama C. Toxoplasmosis. En: Dolin R, Masur H, Saag M, editors. *AIDS Therapy*. 3rd ed. Philadelphia: Churchill Livingstone-Elsevier; 2008. p. 659-81.
52. Leport C, Chene G, Morlat P, Luft BJ, Rousseau F, Pueyo S, et al. Pyrimethamine for primary prophylaxis of toxoplasmic encephalitis in patients with human immunodeficiency virus infection: a double-blind, randomized trial. ANRS 005-CTG 154 Group Members. Agence Nationale de Recherche sur le SIDA. AIDS Clinical Trial Group. *J Infect Dis*. 1996;173:91-7.
53. Carr A, Tindall B, Brew BJ, Marriott DJ, Harkness JL, Penny R, et al. Low-dose trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis for toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. *Ann Intern Med*. 1992;117:106-11.
54. Ribera E, Fernández-Solá A, Juste C, Rovira A, Romero FJ, Armadans-Gil L, et al. Comparison of high and low doses of trimethoprim-sulfamethoxazole for primary prevention of toxoplasmic encephalitis in human immunodeficiency virus-infected patients. *Clin Infect Dis*. 1999;29:1461-6.
55. Derouin F, Leport C, Pueyo S, Morlat P, Letrillard B, Chene G, et al. Predictive value of *Toxoplasma gondii* antibody titres on the occurrence of toxoplasmic encephalitis in HIV-infected patients. ANRS 005/ACTG 154 Trial Group. *Aids*. 1996;10:1521-7.
56. Torres RA, Barr M, Thorn M, Gregory G, Kiely S, Chanin E, et al. Randomized trial of dapsone and aerosolized pentamidine for the prophylaxis of *Pneumocystis carinii* pneumonia and toxoplasmic encephalitis. *Am J Med*. 1993;95:573-83.
57. Clotet B, Romeu J, Sirera G. Cerebral toxoplasmosis and prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Ann Intern Med*. 1992;117:169.

58. Martin JE, Besch CL. Prophylaxis against opportunistic infections in persons infected with human immunodeficiency virus. *Am J Med Sci.* 2004; 328:64-9.
59. Pedrol E, González-Clemente JM, Gatell JM, Mallolas J, Miró JM, Graus F, et al. Central nervous system toxoplasmosis in AIDS patients: efficacy of an intermittent maintenance therapy. *Aids.* 1990;4:511-7.
60. Katlama C, De Wit S, O'Doherty E, Van Glabeke M, Clumeck N. Pyrimethamine-clindamycin vs. pyrimethamine-sulfadiazine as acute and long-term therapy for toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. *Clin Infect Dis.* 1996;22:268-75.
61. Podzamczar D, Miró JM, Ferrer E, Gatell JM, Ramón JM, Ribera E, et al. Thrice-weekly sulfadiazine-pyrimethamine for maintenance therapy of toxoplasmic encephalitis in HIV-infected patients. Spanish Toxoplasmosis Study Group. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2000;19:89-95.
62. Duval X, Pajot O, Le Moing V, Longuet P, Ecobichon JL, Mentre F, et al. Maintenance therapy with cotrimoxazole for toxoplasmic encephalitis in the era of highly active antiretroviral therapy. *Aids.* 2004;18:1342-4.
63. Chirgwin K, Hafner R, Leport C, Remington J, Andersen J, Bosler EM, et al. Randomized phase II trial of atovaquone with pyrimethamine or sulfadiazine for treatment of toxoplasmic encephalitis in patients with acquired immunodeficiency syndrome: ACTG 237/ANRS 039 Study. AIDS Clinical Trials Group 237/Agence Nationale de Recherche sur le SIDA, Essai 039. *Clin Infect Dis.* 2002;34:1243-50.
64. Kovacs JA. Efficacy of atovaquone in treatment of toxoplasmosis in patients with AIDS. The NIAID-Clinical Center Intramural AIDS Program. *Lancet.* 1992;340:637-8.
65. Torres RA, Weinberg W, Stansell J, Leoung G, Kovacs J, Rogers M, et al. Atovaquone for salvage treatment and suppression of toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. Atovaquone/Toxoplasmic Encephalitis Study Group. *Clin Infect Dis.* 1997;24:422-9.
66. Katlama C, Moushous B, Gourdon D, Lapierre D, Rousseau F. Atovaquone as long-term suppressive therapy for toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS and multiple drug intolerance. Atovaquone Expanded Access Group. *Aids.* 1996;10:1107-12.
67. Saba J, Morlat P, Raffi F, Hazebrucq V, Joly V, Leport C, et al. Pyrimethamine plus azithromycin for treatment of acute toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1993;12:853-6.
68. Jacobson JM, Hafner R, Remington J, Farthing C, Holden-Wiltse J, Bosler EM, et al. Dose-escalation, phase I/II study of azithromycin and pyrimethamine for the treatment of toxoplasmic encephalitis in AIDS. *Aids.* 2001;15:583-9.
69. Wiselka MJ, Read R, Finch RG. Response to oral and intravenous azithromycin in a patient with toxoplasma encephalitis and AIDS. *J Infect.* 1996;33:227-9.
70. Fernández-Martín J, Leport C, Morlat P, Meyohas MC, Chauvin JP, Vilde JL. Pyrimethamine-clarithromycin combination for therapy of acute *Toxoplasma* encephalitis in patients with AIDS. *Antimicrob Agents Chemother.* 1991;35:2049-52.
71. Dhiver C, Milandre C, Poizot-Martin I, Drogoul MP, Gastaut JL, Gastaut JA. 5-Fluoro-uracil-clindamycin for treatment of cerebral toxoplasmosis. *Aids.* 1993;7:143-4.
72. Derouin F, Piketty C, Chastang C, Chau F, Rouveix B, Pocardalo JJ. Anti-Toxoplasma effects of dapsone alone and combined with pyrimethamine. *Antimicrob Agents Chemother.* 1991;35:252-5.
73. Lacassin F, Schaffo D, Perronne C, Longuet P, Leport C, Vilde JL. Clarithromycin-minocycline combination as salvage therapy for toxoplasmosis in patients infected with human immunodeficiency virus. *Antimicrob Agents Chemother.* 1995;39:276-7.
74. Hagberg L, Palmertz B, Lindberg J. Doxycycline and pyrimethamine for toxoplasmic encephalitis. *Scand J Infect Dis.* 1993;25:157-60.
75. Morris JT, Kelly JW. Effective treatment of cerebral toxoplasmosis with doxycycline. *Am J Med.* 1992;93:107-8.
76. Cohn DL, Fisher EJ, Peng GT, Hodges JS, Chesnut J, Child CC, et al. A prospective randomized trial of four three-drug regimens in the treatment of disseminated *Mycobacterium avium* complex disease in AIDS patients: excess mortality associated with high-dose clarithromycin. Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS. *Clin Infect Dis.* 1999;29:125-33.
77. Miró JM, López JC, Podzamczar D, Peña JM, Alberdi JC, Martínez E, et al. Discontinuation of primary and secondary *Toxoplasma gondii* prophylaxis is safe in HIV-infected patients after immunological restoration with highly active antiretroviral therapy: Results of an open, randomized, multicenter clinical trial. *Clin Infect Dis.* 2006;43:79-89.
78. Jubault V, Pacanowski J, Rabian C, Viard JP. Interruption of prophylaxis for major opportunistic infections in HIV-infected patients receiving triple combination antiretroviral therapy. *Ann Med Interne (Paris).* 2000;151:163-8.
79. Furrer H, Opravil M, Bernasconi E, Telenti A, Egger M. Stopping primary prophylaxis in HIV-1-infected patients at high risk of toxoplasma encephalitis. Swiss HIV Cohort Study. *Lancet.* 2000;355:2217-8.
80. Mussini C, Pezzotti P, Govoni A, Borghi V, Antinori A, d'Arminio Monforte A, et al. Discontinuation of primary prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia and toxoplasmic encephalitis in human immunodeficiency virus type I-infected patients: the changes in opportunistic prophylaxis study. *J Infect Dis.* 2000;181:1635-42.
81. Kirk O, Reiss P, Uberti-Foppa C, Bickel M, Gerstoft J, Pradier C, et al. Safe interruption of maintenance therapy against previous infection with four common HIV-associated opportunistic pathogens during potent antiretroviral therapy. *Ann Intern Med.* 2002;137:239-50.
82. Guex AC, Radziwill AJ, Bucher HC. Discontinuation of secondary prophylaxis for toxoplasmic encephalitis in human immunodeficiency virus infection after immune restoration with highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis.* 2000;30:602-3.
83. Kirk O, Lundgren JD, Pedersen C, Nielsen H, Gerstoft J. Can chemoprophylaxis against opportunistic infections be discontinued after an increase in CD4 cells induced by highly active antiretroviral therapy? *Aids.* 1999;13:1647-51.
84. Zeller V, Truffot C, Agher R, Bossi P, Tubiana R, Caumes E, et al. Discontinuation of secondary prophylaxis against disseminated *Mycobacterium avium* complex infection and toxoplasmic encephalitis. *Clin Infect Dis.* 2002;34:662-7.
85. Bertschy S, Opravil M, Cavassini M, Bernasconi E, Schiffer V, Schmid P, et al. Discontinuation of maintenance therapy against toxoplasma encephalitis in AIDS patients with sustained response to anti-retroviral therapy. *Clin Microbiol Infect.* 2006;12:666-71.
86. Tortajada C, Pérez-Cuevas B, Moreno A, Martínez E, Mallolas J, García F, et al. Highly active antiretroviral therapy (HAART) modifies the incidence and outcome of visceral leishmaniasis in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2002;30:364-6.
87. López-Vélez R, Casado JL, Pintado V. Decline of a visceral leishmaniasis epidemic in HIV-infected patients after the introduction of highly active antiretroviral therapy (HAART). *Clin Microbiol Infect.* 2001;7:394-5.
88. Pintado V, López-Vélez R. HIV-associated visceral leishmaniasis. *Clin Microbiol Infect.* 2001;7:291-300.
89. Casado JL, López-Vélez R, Pintado V, Quereda C, Antela A, Moreno S. Relapsing visceral leishmaniasis in HIV-infected patients undergoing successful protease inhibitor therapy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2001; 20:202-5.
90. Alvar J, Canavate C, Gutierrez-Solar B, Jimenez M, Laguna F, López-Vélez R, et al. *Leishmania* and human immunodeficiency virus coinfection: the first 10 years. *Clin Microbiol Rev.* 1997;10:298-319.
91. Ribera E, Ocana I, de Otero J, Cortes E, Gasser I, Pahiisa A. Prophylaxis of visceral leishmaniasis in human immunodeficiency virus-infected patients. *Am J Med.* 1996;100:496-501.
92. Pasquau F, Ena J, Sanchez R, Cuadrado JM, Amador C, Flores J, et al. Leishmaniasis as an opportunistic infection in HIV-infected patients: determinants of relapse and mortality in a collaborative study of 228 episodes in a Mediterranean region. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2005;24:411-8.
93. Mira JA, Corzo JE, Rivero A, Macias J, Lozano de León F, Torre-Cisneros J, et al. Frequency of visceral leishmaniasis relapses in human immunodeficiency virus-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy. *Am J Trop Med Hyg.* 2004;70:298-301.
94. López-Vélez R, Videla S, Márquez M, Boix V, Jiménez-Mejías ME, Górgolas M. Amphotericin B lipid complex versus no-treatment in the secondary prophylaxis of visceral leishmaniasis in HIV-infected patients. *J Antimicrob Chemother.* 2004;53:540-3.
95. Montana M, Choi N, Monges P, Ravaux I, Faraut F, Gensollen S, et al. L'amphotericine B liposomale en prophylaxie secondaire chez les patients VIH+ atteints de leishmaniose viscérale: à propos de cinq cas. *Pathol Biol.* 2004;52:66-75.
96. Molina I, Falcó V, Crespo M, Riera C, Ribera E, Curran A, et al. Efficacy of liposomal amphotericin B for secondary prophylaxis of visceral leishmaniasis in HIV-infected patients. *J Antimicrob Chemother.* 2007;60: 837-42.
97. Murray HW. Suppression of posttreatment recurrence of experimental visceral leishmaniasis in T-cell-deficient mice by oral miltefosine. *Antimicrob Agents Chemother.* 2000;44:3235-6.
98. Sundar S, Jha TK, Thakur CP, Engel J, Sindermann H, Fischer C, et al. Oral miltefosine for Indian visceral leishmaniasis. *N Engl J Med.* 2002;347: 1739-46.
99. Sindermann H, Engel KR, Fischer C, Bommer W. Oral miltefosine for leishmaniasis in immunocompromised patients: Compassionate use in 39 patients with HIV infection. *Clin Infect Dis.* 2004;39:1520-3.
100. Laguna F, Adrados M, Alvar J, Soriano V, Valencia ME, Moreno V, et al. Visceral leishmaniasis in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1997;16:898-903.
101. Sundar S, Jha TK, Thakur CP, Sinha PK, Bhattacharya SK. Injectable paromomycin for Visceral leishmaniasis in India. *N Engl J Med.* 2007;356: 2571-81.



102. Berenguer J, Cosin J, Miralles P, López JC, Padilla B. Discontinuation of secondary anti-leishmania prophylaxis in HIV-infected patients who have responded to highly active antiretroviral therapy. *Aids*. 2000;14:2946-8.
103. Bourgeois N, Lachaud L, Reynes J, Rouanet I, Mahamat A, Bastien P. Long-term monitoring of visceral leishmaniasis in patients with AIDS: relapse risk factors, value of polymerase chain reaction, and potential impact on secondary prophylaxis. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008;48:13-9.
104. Riera C, Fisa R, López P, Ribera E, Carrió J, Falcó V, et al. Evaluation of a latex agglutination test (Katex) for detection of Leishmania antigen in urine of patients with HIV-Leishmania coinfection: value in diagnosis and post-treatment follow-up. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2004;23:899-904.
105. Upton SJ, Current WL. The species of *Cryptosporidium* (Apicomplexa: Cryptosporidiidae) infecting mammals. *J Parasitol*. 1985;71:625-9.
106. Petersen C. Cryptosporidiosis in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis*. 1992;15:903-9.
107. López-Vélez R, Tarazona R, García Camacho A, Gomez-Mampaso E, Guerrero A, Moreira V, et al. Intestinal and extraintestinal cryptosporidiosis in AIDS patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1995;14:677-81.
108. Holmberg SD, Moorman AC, Von Bargen JC, Palella FJ, Loveless MO, Ward DJ, et al. Possible effectiveness of clarithromycin and rifabutin for cryptosporidiosis chemoprophylaxis in HIV disease. HIV Outpatient Study (HOPS) Investigators. *JAMA*. 1998;279:384-6.
109. Fichtenbaum CJ, Zackin R, Feinberg J, Benson C, Griffiths JK. Rifabutin but not clarithromycin prevents cryptosporidiosis in persons with advanced HIV infection. *Aids*. 2000;14:2889-93.
110. Canning EU, Hollister WS. *Enterocytozoon bienewsi* (Microspora): prevalence and pathogenicity in AIDS patients. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1990;84:181-6.
111. Moreno Camacho A, Moreno Martínez A, Valls ME, Bordas JM, Pique JM, Bombi JA, et al. Enteropatía crónica de etiología desconocida en pacientes con sida. Análisis de 40 casos. *Med Clin (Barc)*. 1997;109:452-6.
112. Felez MA, Miró JM, Mallolas J, Valls ME, Moreno A, Gatell JM, et al. Enteritis por *Isospora belli* en pacientes con SIDA. Descripción de nueve casos. *Med Clin (Barc)*. 1990;95:84-8.
113. Moreno A, Gatell JM, Mensa J, Valls ME, Vila J, Claramonte X, et al. Incidencia de enteropatógenos en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Med Clin (Barc)*. 1994;102:205-8.
114. Verdier RI, Fitzgerald DW, Johnson WD, Pape JW. Trimethoprim-sulfamethoxazole compared with ciprofloxacin for treatment and prophylaxis of *Isospora belli* and *Cyclospora cayentanensis* infection in HIV-infected patients. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 2000;132:885-8.
115. Goldman M, Cloud GA, Reboli AC, Fichtenbaum CJ, Hafner R, Sobel JD, et al. A randomized study of the use of fluconazole in continuous versus episodic therapy in patients with advanced HIV infection and a history of oropharyngeal candidiasis: AIDS Clinical Trials Group Study 323/Mycoses Study Group Study 40. *Clin Infect Dis*. 2005;41:1473-80.
116. Pagani JL, Chave JP, Casjka C, Glauser MP, Bille J. Efficacy, tolerability and development of resistance in HIV-positive patients treated with fluconazole for secondary prevention of oropharyngeal candidiasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Antimicrob Chemother*. 2002;50:231-40.
117. Revankar SG, Kirkpatrick WR, McAtee RK, Dib OP, Fothergill AW, Redding SW, et al. A randomized trial of continuous or intermittent therapy with fluconazole for oropharyngeal candidiasis in HIV-infected patients: clinical outcomes and development of fluconazole resistance. *Am J Med*. 1998;105:7-11.
118. Arribas JR, Hernández-Albuja S, González-García JJ, Pena JM, González A, Canedo T, et al. Impact of protease inhibitor therapy on HIV-related oropharyngeal candidiasis. *AIDS*. 2000;14:979-85.
119. Powderly WG, Finkelstein D, Feinberg J, Frame P, He W, van der Horst C, et al. A randomized trial comparing fluconazole with clotrimazole troches for the prevention of fungal infections in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. NIAID AIDS Clinical Trials Group. *N Engl J Med*. 1995;332:700-5.
120. Havlir DV, Dube MP, McCutchan JA, Forthal DN, Kemper CA, Dunne MW, et al. Prophylaxis with weekly versus daily fluconazole for fungal infections in patients with AIDS [see comments]. *Clin Infect Dis*. 1998;27:1369-75.
121. Chetchotisakd P, Sungkanuparph S, Thinkhamrop B, Mootsikapun P, Bonyaprawit P. A multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of primary cryptococcal meningitis prophylaxis in HIV-infected patients with severe immune deficiency. *HIV Med*. 2004;5:140-3.
122. Cantey PT, Stephens DS, Rimbaud D. Prevention of cryptococcosis in HIV-infected patients with limited access to highly active antiretroviral therapy: evidence for primary azole prophylaxis. *HIV Med*. 2005;6:253-9.
123. Tassie JM, Pepper L, Fogg C, Biraro S, Mayanja B, Andia I, et al. Systematic screening of cryptococcal antigenemia in HIV-positive adults in Uganda. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2003;33:411-2.
124. Aberg JA, Price RW, Heeren DM, Bredt B. A pilot study of the discontinuation of antifungal therapy for disseminated cryptococcal disease in patients with acquired immunodeficiency syndrome, following immunologic response to antiretroviral therapy. *J Infect Dis*. 2002;185:1170-82.
125. Martínez E, García-Viejo MA, Marcos MA, Pérez-Cuevas JB, Blanco JL, Mallolas J, et al. Discontinuation of secondary prophylaxis for cryptococcal meningitis in HIV-infected patients responding to highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. 2000;14:2615-7.
126. Powderly WG, Saag MS, Cloud GA, Robinson P, Meyer RD, Jacobson JM, et al. A controlled trial of fluconazole or amphotericin B to prevent relapse of cryptococcal meningitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. The NIAID AIDS Clinical Trials Group and Mycoses Study Group. *N Engl J Med*. 1992;326:793-8.
127. Saag MS, Cloud GA, Graybill JR, Sobel JD, Tuazon CU, Johnson PC, et al. A comparison of itraconazole versus fluconazole as maintenance therapy for AIDS-associated cryptococcal meningitis. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. *Clin Infect Dis*. 1999;28:291-6.
128. Vibhagool A, Sungkanuparph S, Mootsikapun P, Chetchotisakd P, Tansuphaswaswadikul S, Bowonwatanuwong C, et al. Discontinuation of secondary prophylaxis for cryptococcal meningitis in human immunodeficiency virus-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy: a prospective, multicenter, randomized study. *Clin Infect Dis*. 2003;36:1329-31.
129. Mussini C, Pezzotti P, Miró JM, Martínez E, López Bernaldo de Quiros JC, Cinque P, et al. Discontinuation of maintenance therapy for cryptococcal meningitis in AIDS patients after HAART: an international, observational study. *Clin Infect Dis*. 2004;38:565-71.
130. McKinsey DS, Wheat LJ, Cloud GA, Pierce M, Black JR, Bamberger DM, et al. Itraconazole prophylaxis for fungal infections in patients with advanced human immunodeficiency virus infection: randomized, placebo-controlled, double-blind study. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. *Clin Infect Dis*. 1999;28:1049-56.
131. Wheat LJ, Freifeld AG, Kleiman MB, Baddley JW, McKinsey DS, Loyd JE, et al. Clinical practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis: 2007 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2007;45:807-25.
132. Wheat J, Hafner R, Wulfsohn M, Spencer P, Squires K, Powderly W, et al. Prevention of relapse of histoplasmosis with itraconazole in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. The National Institute of Allergy and Infectious Diseases Clinical Trials and Mycoses Study Group Collaborators. *Ann Intern Med*. 1993;118:610-6.
133. Goldman M, Zackin R, Fichtenbaum CI, Skiest DJ, Koletar SL, Hafner R, et al. Safety of discontinuation of maintenance therapy for disseminated histoplasmosis after immunologic response to antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2004;38:1485-9.
134. Chariyalertsak S, Supparatpinyo K, Sirisanthana T, Nelson KE. A controlled trial of itraconazole as primary prophylaxis for systemic fungal infections in patients with advanced human immunodeficiency virus infection in Thailand. *Clin Infect Dis*. 2002;34:277-84.
135. Supparatpinyo K, Perriens J, Nelson KE, Sirisanthana T. A controlled trial of itraconazole to prevent relapse of *Penicillium marneffei* infection in patients infected with the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med*. 1998;339:1739-43.
136. Chairwarith R, Charoenyos N, Sirisanthana T, Supparantpinyo K. Discontinuation of secondary prophylaxis against penicilliosis marneffei in AIDS patients after HAART. *AIDS*. 2007;21:365-9.
137. Sun HY, Chen MY, Hsiao CF, Hsieh SM, Hung CC, Chang SC. Endemic fungal infections caused by *Cryptococcus neoformans* and *Penicillium marneffei* in patients infected with human immunodeficiency virus and treated with highly active antiretroviral therapy. *Clin Microbiol Infect*. 2006;12:381-8.
138. Galgiani JN, Catanzaro A, Cloud GA, Johnson RH, Williams PL, Mirels LF, et al. Comparison of oral fluconazole and itraconazole for progressive, nonmeningeal coccidioidomycosis. A randomized, double-blind trial. Mycoses Study Group. *Ann Intern Med*. 2000;133:676-86.
139. Jacobson MA. Cytomegalovirus retinitis: new developments in prophylaxis and therapy. *AIDS Clin Rev*. 1997-1998:249-69.
140. Casado JL, Arrizabalaga J, Montes M, Marti-Belda P, Tural C, Pinilla J, et al. Incidence and risk factors for developing cytomegalovirus retinitis in HIV-infected patients receiving protease inhibitor therapy. Spanish CMV-AIDS Study Group. *Aids*. 1999;13:1497-502.
141. Whitcup SM. Cytomegalovirus retinitis in the era of highly active antiretroviral therapy. *JAMA*. 2000;283:653-7.
142. Walsh JC, Jones CD, Barnes EA, Gazzard BG, Mitchell SM. Increasing survival in AIDS patients with cytomegalovirus retinitis treated with combi-



- nation antiretroviral therapy including HIV protease inhibitors. *Aids*. 1998;12:613-8.
143. Martin DF, Sierra-Madero J, Walmsley S, Woltz RA, Macey K, Georgiou P, et al. A controlled trial of valganciclovir as induction therapy for cytomegalovirus retinitis. *N Engl J Med*. 2002;346:1119-26.
  144. Zegans ME, Walton RC, Holland GN, O'Donnell JJ, Jacobson MA, Margolis TP. Transient vitreous inflammatory reactions associated with combination antiretroviral therapy in patients with AIDS and cytomegalovirus retinitis. *Am J Ophthalmol*. 1998;125:292-300.
  145. Karavellas MP, Plummer DJ, Macdonald JC, Torriani FJ, Shufelt CL, Azen SP, et al. Incidence of immune recovery vitritis in cytomegalovirus retinitis patients following institution of successful highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis*. 1999;179:697-700.
  146. Spector SA, McKinley GF, Lalezari JP, Samo T, Andruczk R, Follansbee S, et al. Oral ganciclovir for the prevention of cytomegalovirus disease in persons with AIDS. Roche Cooperative Oral Ganciclovir Study Group. *N Engl J Med*. 1996;334:1491-7.
  147. Brosgart CL, Louis TA, Hillman DW, Craig CP, Alston B, Fisher E, et al. A randomized, placebo-controlled trial of the safety and efficacy of oral ganciclovir for prophylaxis of cytomegalovirus disease in HIV-infected individuals. Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS. *Aids*. 1998;12:269-77.
  148. Wohl DA, Zeng D, Stewart P, et al. Cytomegalovirus viremia, mortality, and end-organ disease among patients with AIDS receiving potent antiretroviral therapies. *J Acquir Immune Defic Syndrom*. 2005;38:538-44.
  149. Wohl D, Kendall M, Andersen J, Crumpacker C, Spector S, Feinberg J, et al. Randomized, placebo controlled trial of Valganciclovir to prevent CMV end-organ disease among HIV-infected subjects with detectable plasma CMV DNA-PCR: ACTG 5030 [abstract 150]. 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston (USA); 2006.
  150. Paltiel AD, Goldie SJ, Losina E, Weinstein MC, Seage GR 3rd, Kimmel AD, et al. Preevaluation of clinical trial data: the case of preemptive cytomegalovirus therapy in patients with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis*. 2001;32: 783-93.
  151. Jacobson MA. Treatment of cytomegalovirus retinitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med*. 1997;337:105-14.
  152. Drew WL, Ives D, Lalezari JP, Crumpacker C, Follansbee SE, Spector SA, et al. Oral ganciclovir as maintenance treatment for cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS. Syntex Cooperative Oral Ganciclovir Study Group. *N Engl J Med*. 1995;333:615-20.
  153. Curran M, Noble S. Valganciclovir. *Drugs*. 2001;61:1145-50; discussion 1151-2.
  154. Musch DC, Martin DF, Gordon JF, Davis MD, Kuppermann BD. Treatment of cytomegalovirus retinitis with a sustained-release ganciclovir implant. The Ganciclovir Implant Study Group. *N Engl J Med*. 1997;337: 83-90.
  155. Martin DF, Kuppermann BD, Woltz RA, Palestine AG, Li H, Robinson CA. Oral ganciclovir for patients with cytomegalovirus retinitis treated with a ganciclovir implant. Roche Ganciclovir Study Group. *N Engl J Med*. 1999; 340:1063-70.
  156. Perry CM, Balfour JA. Fomivirsen. *Drugs*. 1999;57:375-80.
  157. Whitley RJ, Jacobson MA, Friedberg DN, Holland GN, Jabs DA, Dieterich DT, et al. Guidelines for the treatment of cytomegalovirus diseases in patients with AIDS in the era of potent antiretroviral therapy: recommendations of an international panel. International AIDS Society-USA. *Arch Intern Med*. 1998;158:957-69.
  158. Tural C, Romeu J, Sirena G, Andreu D, Conejero M, Ruiz S, et al. Long-lasting remission of cytomegalovirus retinitis without maintenance therapy in human immunodeficiency virus-infected patients. *J Infect Dis*. 1998;177: 1080-3.
  159. Vrabec TR, Baldassano VF, Whitchup SM. Discontinuation of maintenance therapy in patients with quiescent cytomegalovirus retinitis and elevated CD4+ counts. *Ophthalmology*. 1998;105:1259-64.
  160. Whitchup SM, Fortin E, Lindblad AS, Griffiths P, Metcalf JA, Robinson MR, et al. Discontinuation of anticytomegalovirus therapy in patients with HIV infection and cytomegalovirus retinitis. *JAMA*. 1999;282:1633-7.
  161. Macdonald JC, Torriani FJ, Morse LS, Karavellas MP, Reed JB, Freeman WR. Lack of reactivation of cytomegalovirus (CMV) retinitis after stopping CMV maintenance therapy in AIDS patients with sustained elevations in CD4 T cells in response to highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis*. 1998;177:1182-7.
  162. Jouan M, Saves M, Tubiana R, Carcelain G, Cassoux N, Aubron-Olivier C, et al. Discontinuation of maintenance therapy for cytomegalovirus retinitis in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy. *Aids*. 2001;15:23-31.
  163. Berenguer J, González J, Pulido F, Padilla B, Casado JL, Rubio R, et al. Discontinuation of secondary prophylaxis in patients with cytomegalovirus retinitis who have responded to highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2002;34:394-7.
  164. Centers for Disease Control and Prevention, Workowski KA, Berman SM. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006. *MMWR Recomm Rep*. 2006;55:1-94.
  165. Nagot N, Ouédraogo A, Foulongne V, Konaté I, Weiss HA, Vergne L, et al. Reduction of HIV-1 RNA levels with therapy to suppress herpes simplex virus. *N Engl J Med*. 2007;356:790-9.
  166. Marin M, Güris D, Chaves SS, Schmid S, Seward JF; Advisory Committee on Immunization Practices, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of varicella: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2007;56:1-40.
  167. González-García J, Guerra L, Amela C, del Amo J, Bruguera M, Castilla J, et al. Coinfección por VIH y virus de las hepatitis A, B y C en pacientes adultos. Revisión y recomendaciones de GESIDA/PNS. En: Grupo de trabajo para la elaboración de recomendaciones sobre las hepatitis virales en pacientes infectados por el VIH; 2002. Disponible en: www.gesidaseimc.com
  168. Weissman S, Feucht C, Moore BA. Response to hepatitis A vaccine in HIV-positive patients. *J Viral Hepat*. 2006;13:81-6.
  169. Launay O, Grabar S, Gordien E, Desaint C, Dimet J, Jegou D, et al. Randomized Trial Comparing a 3-Dose Regimen to a Standard 2-Dose Regimen of Hepatitis A Vaccine in HIV-infected Adult Patients with CD4+ T Cells between 200 and 500 per mm<sup>3</sup> (HEPAVAC Study). *CROI 2007*. Los Angeles. February 25-27, 2007. Poster 885.
  170. Vento S, Garofano T, Renzini C, Cainelli F, Casali F, Ghironzi G, et al. Fulminant hepatitis associated with hepatitis A virus superinfection in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med*. 1998;338:286-90.
  171. Fonseca MO, Pang LW, de Paula Cavalheiro N, Barone AA, Heloisa Lopes M. Randomized trial of recombinant hepatitis B vaccine in HIV-infected adult patients comparing a standard dose to a double dose. *Vaccine*. 2005; 23:2902-8.
  172. Keet IP, van Doornum G, Safary A, Coutinho RA. Insufficient response to hepatitis B vaccination in HIV-positive homosexual men. *AIDS*. 1992;6: 509-10.
  173. Rey D, Krantz V, Partisani M, Schmitt MP, Meyer P, Libbrecht E, et al. Increasing the number of hepatitis B vaccine injections augments anti-HBs response rate in HIV-infected patients. Effects on HIV-1 viral load. *Vaccine*. 2000;18:1161-5.
  174. Cooper CL, Davis HL, Angel JB, Morris ML, Elfer SM, Seguin I, et al. CPG 7909 adjuvant improves hepatitis B virus vaccine seroprotection in antiretroviral-treated HIV-infected adults. *AIDS*. 2005;19:1473-9.
  175. Cooper CL, Angel JB, Seguin I, Davis HL, Cameron DW. CPG 7909 adjuvant plus hepatitis B virus vaccination in HIV-infected adults achieves long-term seroprotection for up to 5 years. *Clin Infect Dis*. 2008;46:1310-4.
  176. Mast EE, Weinbaum CM, Fiore AE, Alter MJ, Bell BP, Finelli L, et al. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Part II: immunization of adults. *MMWR Recomm Rep*. 2006;55:1-33.
  177. Neuzil KM, Coffey CS, Mitchel EF, Jr., Griffin MR. Cardiopulmonary hospitalizations during influenza season in adults and adolescents with advanced HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2003;34:304-7.
  178. Bridges CB, Fukuda K, Uyeki TM, Cox NJ, Singleton JA. Prevention and control of influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2002;51:1-31.
  179. Berenguer J, Miralles P, Arrizabalaga J, Ribera E, Dronda F, Baraia-Etxaburu J, et al. Clinical course and prognostic factors of progressive multifocal leukoencephalopathy in patients treated with highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2003;36:1047-52.
  180. Selwyn PA, Hartel D, Lewis VA, Schoenbaum EE, Vermund SH, Klein RS, et al. A prospective study of the risk of tuberculosis among intravenous drug users with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med*. 1989;320:545-50.
  181. Daley CL, Small PM, Schecter GF, Schoolnik GK, McAdam RA, Jacobs WR, Jr., et al. An outbreak of tuberculosis with accelerated progression among persons infected with the human immunodeficiency virus. An analysis using restriction-fragment-length polymorphisms. *N Engl J Med*. 1992;326: 231-5.
  182. Antiretroviral Therapy in Low-Income Countries Collaboration of the International epidemiological Databases to Evaluate AIDS (IeDEA); ART Cohort Collaboration. Tuberculosis after initiation of antiretroviral therapy in low-income and high-income countries. *Clin Infect Dis*. 2007;45:1518-21.
  183. Moreno S, Jarrin I, Iribarren JA, Viciano P, Parra J, Gomez-Sirvent JL, et al. Impact of Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) on the Incidence of Tuberculosis among HIV-Infected Patients. Presentado en: 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Los Angeles, 2007. Resumen 847.
  184. Muga R, Ferreros I, Langohr K, de Olalla PG, Del Romero J, Quintana M, et al. Changes in the incidence of tuberculosis in a cohort of HIV-seroconverters before and after the introduction of HAART. *AIDS*. 2007;21: 2521-7.

185. Luetkemeyer AF, Charlebois ED, Flores LL, Bangsberg DR, Deeks SG, Martin JN, et al. Comparison of an interferon- $\gamma$  release assay with tuberculin skin testing in HIV-infected individuals. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175:737-42.
186. Jones S, de Gijssel D, Wallach FR, Gurtman AC, Shi Q, Sacks H. Utility of QuantiFERON-TB Gold in-tube testing for latent TB infection in HIV-infected individuals. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2007;11:1190-5.
187. Rangaka MX, Wilkinson DA, Seldon R, Van Cutsem G, Meintjes GA, Morrison C, et al. Effect of HIV-1 infection on T-cell-based and skin test detection of tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175:514-20.
188. Lawn SD, Bangani N, Vogt M, Gail-Bekker M, Badri M, Ntobongwana M, et al. Utility of interferon- $\gamma$  ELISPOT assay responses in highly tuberculosis-exposed patients with advanced HIV infection in South Africa. *BMC Infect Dis*. 2007;7:99-108.
189. Domínguez J, Ruiz-Manzano J, De Souza-Galvão M, Latorre I, Milà C, Blanco S, et al. Comparison of two commercially available gamma interferon blood tests for immunodiagnosis of tuberculosis. *Clin Vaccine Immunol*. 2008;15:168-71.
190. Pai M, Zwerling A, Menzies D. Systematic Review: T-Cell-Based Assays for the Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection: An Update. *Ann Intern Med*. 2008 Jun 30. [Epub ahead of print].
191. Centers for Disease Control and Prevention. Anergy skin testing and tuberculosis preventive therapy for HIV-infected persons: revised recommendations. Centers for Disease Control and Prevention. *Morb Mortal Wkly Rep*. 1997;46:1-10.
192. Whalen CC, Johnson JL, Okwera A, Hom DL, Huebner R, Mugenyi P, et al. A trial of three regimens to prevent tuberculosis in Ugandan adults infected with the human immunodeficiency virus. Uganda-Case Western Reserve University Research Collaboration. *N Engl J Med*. 1997;337:801-8.
193. Gordin FM, Matts JP, Miller C, Brown LS, Hafner R, John SL, et al. A controlled trial of isoniazid in persons with anergy and human immunodeficiency virus infection who are at high risk for tuberculosis. Terry Beirn Community Programs for Clinical Research on AIDS. *N Engl J Med*. 1997;337:315-20.
194. Rivero A, López-Cortés L, Castillo R, Lozano F, García MA, Díez F, et al. Ensayo clínico aleatorizado de tres pautas de quimioprofilaxis para prevenir la tuberculosis en pacientes infectados por el VIH con anergia cutánea. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2003;21:287-92.
195. Woldehanna S, Volmink J. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;1:CD000171.
196. Elzi L, Schelegel M, Weber R, Hirschel B, Cavassini M, Schmid P, et al. Reducing tuberculosis incidence by tuberculin skin testing, preventive treatment, and antiretroviral therapy in an area of low tuberculosis transmission. *Clin Infect Dis*. 2007;44:94-102.
197. Selwyn PA, Skellern BM, Alcabes P, Friedland GH, Klein RS, Schoenbaum EE. High risk of active tuberculosis in HIV-infected drug users with cutaneous anergy. *JAMA*. 1992;268:504-9.
198. Moreno S, Baraia-Etxaburu J, Bouza E, Parras F, Pérez-Tascón M, Miralles P, et al. Risk for developing tuberculosis among anergic patients infected with HIV. *Ann Intern Med*. 1993;119:194-8.
199. Guelar A, Gatell JM, Verdejo J, Podzamczar D, Lozano L, Aznar E, et al. A prospective study of the risk of tuberculosis among HIV-infected patients. *Aids*. 1993;7:1345-9.
200. Pape JW, Jean SS, Ho JL, Hafner A, Johnson WD, Jr. Effect of isoniazid prophylaxis on incidence of active tuberculosis and progression of HIV infection. *Lancet*. 1993;342:268-72.
201. Moreno S, Miralles P, Díaz MD, Baraia J, Padilla B, Berenguer J, et al. Isoniazid preventive therapy in human immunodeficiency virus-infected persons. Long-term effect on development of tuberculosis and survival. *Arch Intern Med*. 1997;157:1729-34.
202. Hawken MP, Meme HK, Elliott LC, Chakaya JM, Morris JS, Githui WA, et al. Isoniazid preventive therapy for tuberculosis in HIV-1-infected adults: results of a randomized controlled trial. *Aids*. 1997;11:875-82.
203. Mwinga A, Hosp M, Godfrey-Faussett P, Quigley M, Mwaba P, Mugala BN, et al. Twice weekly tuberculosis preventive therapy in HIV infection in Zambia. *Aids*. 1998;12:2447-57.
204. Rivero A, López Cortés L, Castillo R, Verdejo J, García MA, Martínez Marcos FJ, et al. Ensayo clínico aleatorizado para evaluar tres pautas cortas de tratamiento de la infección latente tuberculosa en pacientes infectados por VIH. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2007;25:305-10.
205. Geijo MP, Herranz CR, Vaño D, García AJ, García M, Dimas JF. Pauta corta de isoniazida y rifampicina comparada con isoniazida para la infección latente de tuberculosis. Ensayo clínico aleatorizado. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2007;25:300-4.
206. Gordin F, Chaisson RE, Matts JP, Miller C, de Lourdes García M, Hafner R, et al. Rifampin and pyrazinamide vs isoniazid for prevention of tuberculosis in HIV-infected persons: an international randomized trial. Terry Beirn Community Programs for Clinical Research on AIDS, the Adult AIDS Clinical Trials Group, the Pan American Health Organization, and the Centers for Disease Control and Prevention Study Group. *JAMA*. 2000;283:1445-50.
207. Halsey NA, Coberly JS, Desormeaux J, Losikoff P, Atkinson J, Moulton LH, et al. Randomised trial of isoniazid versus rifampicin and pyrazinamide for prevention of tuberculosis in HIV-1 infection. *Lancet*. 1998;351:786-92.
208. Ena J, Valls V. Short-course therapy with rifampin plus isoniazid, compared with standard therapy with isoniazid, for latent tuberculosis infection: a meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2005;40:670-6.
209. Martínez Alfaro E, Cuadra F, Solera J, Maciá MA, Geijo P, Sánchez Martínez PA y miembros del grupo GECMEI. Evaluación de dos pautas de quimioprofilaxis tuberculosa en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Med Clin (Barc)*. 2000;115:161-5.
210. American Thoracic Society y Centers for Disease Control and Prevention. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:S221-47.
211. Centers for Disease Control and Prevention. Update: adverse event data and revised American Thoracic Society/CDC recommendations against the use of rifampin and pyrazinamide for treatment of latent tuberculosis infection – United States, 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2003;52:735-9.
212. Gordin FM, Cohn DL, Matts JP, Chaisson RE, O'Brien RJ. Hepatotoxicity of rifampin and pyrazinamide in the treatment of latent tuberculosis infection in HIV-infected persons: is it different than in HIV-uninfected persons? *Clin Infect Dis*. 2004;39:561-5.
213. Ijaz K, Jereb JA, Lambert LA, Bower WA, Spradling PR, McElroy PD, et al. Severe or fatal liver injury in 50 patients in the United States taking rifampin and pyrazinamide for latent tuberculosis infection. *Clin Infect Dis*. 2006;42:346-55.
214. Burman WJ. Short-course regimens for latent tuberculosis: what is ready for prime time? *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2007;25:297-9.
215. Moreno S, Podzamczar D, Blazquez R, Iribarren JA, Ferrer E, Reparaz J, et al. Treatment of tuberculosis in HIV-infected patients: safety and antiretroviral efficacy of the concomitant use of ritonavir and rifampin. *Aids*. 2001;15:1185-7.
216. Oliva J, Moreno S, Sanz J, Ribera E, Molina JA, Rubio R, et al. Co-administration of rifampin and nevirapine in HIV-infected patients with tuberculosis. *Aids*. 2003;17:637-8.
217. Patel A, Patel K, Patel J, Shah N, Patel B, Rani S. Safety and antiretroviral effectiveness of concomitant use of rifampicin and efavirenz for antiretroviral-naïve patients in India who are coinfecting with tuberculosis and HIV-1. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004;37:1166-9.
218. Pedral-Sampaio D, Alves C, Netto E, Brites C, Oliveira AS, Badaro R. Efficacy and safety of efavirenz in HIV patients on rifampin for tuberculosis. *Brazil J Infect Dis*. 2004;8:211-6.
219. Manosuthi W, Kiertiburanakul S, Ruxrungtham K, Sungkanuparph S, Vibhagool A, Rattanasiri S, et al. Efavirenz 600 mg/day versus efavirenz 800 mg/day in HIV-infected patients with tuberculosis receiving rifampicin: 48 week results. *AIDS*. 2006;20:131-2.
220. Centers for Disease Control and Prevention. Managing Drug Interactions in the Treatment of HIV-Related Tuberculosis [online]. 2007. Disponible en: <http://www.cdc.gov/tb/TB/HIV/Drugs/default.htm>
221. Weltman AC, Rose DN. The safety of Bacille Calmette-Guérin vaccination in HIV infection and AIDS. *Aids*. 1993;7:149-57.
222. Havlir DV, Dube MP, Sattler FR, Forthal DN, Kemper CA, Dunne MW, et al. Prophylaxis against disseminated *Mycobacterium avium* complex with weekly azithromycin, daily rifabutin, or both. *N Engl J Med*. 1996;335:392-8.
223. Pierce M, Crampton S, Henry D, Heifets L, LaMarca A, Montecalvo M, et al. A randomized trial of clarithromycin as prophylaxis against disseminated *Mycobacterium avium* complex infection in patients with advanced acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med*. 1996;335:384-91.
224. El-Sadr WM, Burman WJ, Grant LB, Matts JP, Hafner R, Crane L, et al. Discontinuation of prophylaxis for *Mycobacterium avium* complex disease in HIV-infected patients who have a response to antiretroviral therapy. *N Engl J Med*. 2000;342:1085-92.
225. Aberg JA, Yajko DM, Jacobson MA. Eradication of AIDS-related disseminated *Mycobacterium avium* complex infection after 12 months of antimycobacterial therapy combined with highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis*. 1998;178:1446-9.
226. Martínez E, Miró JM, González J, Mallolas J, Gatell JM. Withdrawal of *Mycobacterium avium* complex suppressive therapy in HIV-1-infected patients on highly active antiretroviral therapy. *Aids*. 1999;13:147-8.
227. Shafran SD, Gill MJ, Lalonde RG, Walmsley S-L, Toma E, Conway B, et al. Successful Discontinuation of MAC Therapy Following Effective HAART. Abstract 547. En: 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2001; Chicago, IL; 2001.
228. Feikin DR, Feldman C, Schuchat A, Janoff EN. Global strategies to prevent bacterial pneumonia in adults with HIV-disease. *Lancet Infect Dis*. 2004;4:445-55.

229. Grau I, Pallares R, Tubau F, Schulze MH, Llopis F, Podzamczak D, et al. Epidemiological changes in bacteremic pneumococcal disease in patients with human immunodeficiency virus in the era of highly active antiretroviral therapy. *Arch Intern Med.* 2005;165:1533-40.
230. French N, Nakiyingi J, Carpenter IM, Lugada E, Watera C, Moi K, et al. 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in HIV-1-infected Ugandan adults: Double blind, randomised and placebo controlled trial. *Lancet.* 2000;355:2106-11.
231. Watera C, Nakiyingi J, Miro G, Nuwonge R, Whitworth JA, Gilks CF, et al. 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in HIV-infected Ugandan adults: 6-year follow-up of a clinical trial cohort. *AIDS.* 2004;18:1210-3.
232. Peñaranda M, Falco V, Payeras A, Jordano Q, Curran A, Pareja A, et al. Effectiveness of polysaccharide pneumococcal vaccine in HIV-infected patients: A case-control study. *Clin Infect Dis.* 2007;45:e82-7.
233. Klugman KP, Madhi SA, Huebner RE, Kohberger R, Mbelle N, Pierce N, et al. A trial of a 9-valent pneumococcal conjugate vaccine in children with and those without HIV infection. *N Engl J Med.* 2003;349:1241-8.
234. Flannery B, Heffernan R, Harrison LH, Ray SM, Reingold AL, Hadler J, et al. Changes in invasive pneumococcal disease among HIV-infected adults living in the era of childhood pneumococcal immunisation. *Ann Intern Med.* 2006;144:1-9.
235. Gordin FM, Roediger MP, Girard PM, Lundgren JD, Miró JM, Palfreeman A, et al. Bacterial Pneumonia in HIV-Infected Persons: Increased Risk Associated with Cigarette Smoking and Treatment Interruption—Results from the SMART Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008 [en prensa].
236. Gathiram V, Jackson TF. A longitudinal study of asymptomatic carriers of pathogenic zymodemes of *Entamoeba histolytica*. *S Afr Med J.* 1987;72:669-72.
237. McAuley JB, Herwaldt BL, Stokes SL, Becher JA, Roberts JM, Michelson MK, et al. Diloxanide furate for treating asymptomatic *Entamoeba histolytica* cyst passers: 14 years' experience in the United States. *Clin Infect Dis.* 1992;15:464-8.
238. Fung HB, Doan TL. Tinidazole: a nitroimidazole antiprotozoal agent. *Clin Ther.* 2005;27:1859-84.
239. Pehrson P, Bengtsson E. Treatment of non-invasive amoebiasis—a comparison between tinidazole and metronidazole. *Ann Trop Med Parasitol.* 1984;78:505-8.
240. Pehrson PO, Bengtsson E. A long-term follow up study of amoebiasis treated with metronidazole. *Scand J Infect Dis.* 1984;16:195-8.
241. Anonimo. Drug for Parasitic Infections. The Medical Letter. 2007;5 Suppl: 1-15.
242. Brentlinger PE, Behrens CB, Micek MA. Challenges in the concurrent management of malaria and HIV in pregnancy in sub-Saharan Africa. *Lancet Infect Dis.* 2006;6:100-11.
243. Idemiyor V. Human immunodeficiency virus (HIV) and malaria interaction in sub-Saharan Africa: the collision of two Titans. *HIV Clin Trials.* 2007;8:246-53.
244. Seed CR, Kitchen A, Davis TM. The current status and potential role of laboratory testing to prevent transfusion-transmitted malaria. *Transfus Med Rev.* 2005;19:229-40.
245. Arquin PM, Kozarsky PE, Reed C. Centers for Diseases Control. Health Information for International Travel 2008: US Department of Health and Human Services, Public Health Service; 2007.
246. World Health Organization. International Travel and Health; 2007.
247. Khoo S, Back D, Winstanley P. The potential for interactions between antimalarial and antiretroviral drugs. *Aids.* 2005;19:995-1005.
248. Tuset M, Miró JM, Codina C, Ribas J. Interacciones en VIH [consultado 30/07/2008]. Disponible en: <http://www.interaccionesshiv.com>
249. Schippers EF, Hugen PW, den Hartigh J, Burger DM, Hoetelmans RM, Visser LG, et al. No drug-drug interaction between nelfinavir or indinavir and mefloquine in HIV-1-infected patients. *Aids.* 2000;14:2794-5.
250. German P, S Parikh S, Lawrence J, Lindegardh N, Rosenthal P, Havlir D, et al. Drug Interaction between Antimalarial Drugs and Lopinavir/Ritonavir. Oral abstract 132. Paper presented at: 15th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections. Boston, February 3-6, 2008.
251. Cahn P, Badaró R, Freilij H. Other parasitic infections. En: Crowe S, Hoy J, Mills J, editors. Management of the HIV-infected patient. Chapter 31. 2nd ed. UK: Martin Dunitz Editors; 2002. p. 513-26.
252. Ferreira MS, Nishioka Sde A, Silvestre MT, Borges AS, Nunes-Araujo FR, Rocha A. Reactivation of Chagas' disease in patients with AIDS: report of three new cases and review of the literature. *Clin Infect Dis.* 1997;25:1397-400.
253. Silva N, O'Bryan L, Medeiros E, Holand H, Suleiman J, de Mendonca JS, et al. Trypanosoma cruzi meningoencephalitis in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* 1999;20:342-9.
254. Sartori AM, Lopes MH, Benvenuti LA, Caramelli B, di Pietro A, Nunes EV, et al. Reactivation of Chagas' disease in a human immunodeficiency virus-infected patient leading to severe heart disease with a late positive direct microscopic examination of the blood. *Am J Trop Med Hyg.* 1998;59:784-6.
255. Sartori AM, Shikanai-Yasuda MA, Amato Neto V, Lopes MH. Follow-up of 18 patients with human immunodeficiency virus infection and chronic Chagas' disease, with reactivation of Chagas' disease causing cardiac disease in three patients. *Clin Infect Dis.* 1998;26:177-9.
256. Yoo TW, Mlikotic A, Cornford ME, Beck CK. Concurrent cerebral american trypanosomiasis and toxoplasmosis in a patient with AIDS. *Clin Infect Dis.* 2004;39:e30-34.
257. Nishioka Sde A, Ferreira MS, Rocha A, Burgarelli MK, Silva AM, Duarte MI, et al. Reactivation of Chagas' disease successfully treated with benznidazole in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 1993;88:493-6.
258. Solari A, Saavedra H, Sepulveda C, Oddo D, Acuna G, Labarca J, et al. Successful treatment of *Trypanosoma cruzi* encephalitis in a patient with hemophilia and AIDS. *Clin Infect Dis.* 1993;16:255-9.
259. Blum J, Nkunku S, Burri C. Clinical description of encephalopathic syndromes and risk factors for their occurrence and outcome during melarsoprol treatment of human African trypanosomiasis. *Trop Med Int Health.* 2001;6:390-400.
260. Louis JP, Moulija-Pelat JP, Jannin J, Asonganyi T, Hengy C, Trebucq A, et al. Absence of epidemiological inter-relations between HIV infection and African human trypanosomiasis in central Africa. *Trop Med Parasitol.* 1991;42:155.
261. World Health Organization: Control and surveillance of African trypanosomiasis. WHO Technical Report Series No 881. Geneva; 1998.
262. Fairlamb AH. Chemotherapy of human African trypanosomiasis: current and future prospects. *Trends in Parasitology.* 2003;19:488-94.
263. Pepin J, Khonde N, Maiso F, Doua F, Jaffar S, Ngampo S, et al. Short-course eflornithine in Gambian trypanosomiasis: a multicentre randomized controlled trial. *Bull World Health Organ.* 2000;78:1284-95.
264. Burri C, Nkunku S, Merolle A, Smith T, Blum J, Brun R. Efficacy of new, concise schedule for melarsoprol in treatment of sleeping sickness caused by *Trypanosoma brucei gambiense*: a randomised trial. *Lancet.* 2000;355:1419-25.
265. Pepin J, Mpia B. Randomized controlled trial of three regimens of melarsoprol in the treatment of *Trypanosoma brucei gambiense* trypanosomiasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2006; 100:437-41.
266. Schmid C, Nkunku S, Merolle A, Voumatsou P, Burri C. Efficacy of 10-day melarsoprol schedule 2 years after treatment for late-stage gambiense sleeping sickness. *Lancet.* 2004;364:789-90.
267. Pape JW, Verdier R-I, Bony M, Bony J, Johnson WD. Cyclospora infection in adults infected with HIV: clinical manifestations, treatment, and prophylaxis. *Ann Intern Med.* 1994;121:654-7.
268. Keiser PB, Nutman TB. *Strongyloides stercoralis* in the immunocompromised population. *Clin Microbiol Rev.* 2004;17:208-17.
269. Viney ME, Brown M, Omoding NE, Bailey JW, Gardner MP, Roberts E, et al. Why does HIV infection not lead to disseminated strongyloidiasis? *J Infect Dis.* 2004;190:2175-80.
270. Page WA, Dempsey K, McCarthy JS. Utility of serological follow-up of chronic strongyloidiasis after anthelmintic chemotherapy. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2006;100:1056.
271. Karunajeewa H, Kelly H, Leslie D, Leydon J, Saykao P, Biggs B-A. Parasite-specific igg response and peripheral blood eosinophil count following albendazole treatment for presumed chronic strongyloidiasis. *J Travel Med.* 2006;13:84-91.
272. Singthong S, Intapan PM, Wongsaroji T, Maleewong W. Randomized comparative trial of two high-dose albendazole regimens for uncomplicated human strongyloidiasis. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 2006; 37 Suppl 3:32-4.
273. Zaha O, Hirata T, Uchima N, Kinjo F, Saito A. Comparison of anthelmintic effects of two doses of ivermectin on intestinal strongyloidiasis in patients negative or positive for anti-HTLV-1 antibody. *J Infect Chemother.* 2004;10:348-51.
274. Marti H, Haji HJ, Savioli L, Chwaya HM, Mgeni AF, Ameir JS, et al. A comparative trial of a single-dose ivermectin versus three days of albendazole for treatment of *Strongyloides stercoralis* and other soil-transmitted helminth infections in children. *Am J Trop Med Hyg.* 1996;55:477-81.
275. Toma H, Sato Y, Shiroma Y, Kobayashi J, Shimabukuro I, Takara M. Comparative studies on the efficacy of three anthelmintics on treatment of human strongyloidiasis in Okinawa, Japan. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 2000;31:147-51.
276. King CH, Mahmoud AA. Drugs five years later: praziquantel. *Ann Intern Med.* 1989;110:290-6.
277. Grandiere-Pérez L, Ansart S, Paris L, Faussart A, Jauraguiberry S, Grivois JP, et al. Efficacy of praziquantel during the incubation and invasive phase of *Schistosoma haematobium* schistosomiasis in 18 travelers. *Am J Trop Med Hyg.* 2006;74:814-8.

278. Serpa JA, Moran A, Goodman JC, Giordano TP, White AC, Jr. Neurocysticercosis in the HIV era: a case report and review of the literature. *Am J Trop Med Hyg.* 2007;77:113-7.
279. Prasad S, MacGregor RR, Tebas P, Rodriguez LB, Bustos JA, White AC, Jr. Management of potential neurocysticercosis in patients with HIV infection. *Clin Infect Dis.* 2006;42:e30-34.
280. Singhi P, Ray M, Singhi S, Khandelwal N. Clinical spectrum of 500 children with neurocysticercosis and response to albendazole therapy. *J Child Neurol.* 2000;15:207-13.
281. Kalra V, Dua T, Kumar V. Efficacy of albendazole and short-course dexamethasone treatment in children with 1 or 2 ring-enhancing lesions of neurocysticercosis: A randomized controlled trial. *J Pediatrics.* 2003;143:111-4.
282. Proano JV, Madrazo I, Avelar F, López-Felix B, Díaz G, Grijalva I. Medical treatment for neurocysticercosis characterized by giant subarachnoid cysts. *N Engl J Med.* 2001;345:879-85.
283. Garcia HH, Pretell EJ, Gilman RH, Martínez SM, Moulton LH, Del Brutto OH, et al. A trial of antiparasitic treatment to reduce the rate of seizures due to cerebral cysticercosis. *N Engl J Med.* 2004;350:249-58.
284. López-Gómez M, Castro N, Jung H, Sotelo J, Corona T. Optimization of the single-day praziquantel therapy for neurocysticercosis. *Neurology.* 2001;57:1929-30.
285. Del Brutto OH, Roos KL, Coffey CS, García HH. Meta-Analysis: cysticidal drugs for neurocysticercosis: albendazole and praziquantel. *Ann Intern Med.* 2006;145:43-51.
286. Góngora-Rivera F, Soto-Hernández JL, González Esquivel D, Cook HJ, Márquez-Caraveo C, Hernández Dávila R, Santos-Zambrano J. Albendazole trial at 15 or 30 mg/kg/day for subarachnoid and intraventricular cysticercosis. *Neurology.* 2006;66:436-8.
287. Nutman TB, Miller KD, Mulligan M, Reinhardt GN, Currie BJ, Steel C, Ottesen EA. Diethylcarbamazine prophylaxis for human loiasis. Results of a double-blind study. *N Engl J Med.* 1988;319:752-6.