

TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL EN PACIENTES CON SIDA Y MICOBACTERIOSIS

MARCELO E. CORTI¹, DOMINGO J. PALMERO²¹División B, HIV/sida y ²División Tisioneumonología, Hospital de Enfermedades Infecciosas F. J. Muñiz, Buenos Aires

Resumen La tuberculosis y otras micobacteriosis constituyen asociaciones o coinfecciones frecuentes en pacientes con sida y se asocian con una elevada mortalidad. En esta revisión se actualizan los tratamientos de las principales enfermedades micobacterianas asociadas al sida (tuberculosis y micobacteriosis por *Mycobacterium avium*), con especial énfasis en las interacciones farmacológicas entre antimicobacterianos, principalmente rifampicina y claritromicina, y fármacos antirretrovirales. Se analizan los esquemas de tratamiento, su duración, la quimioprofilaxis primaria y secundaria y el momento óptimo de iniciación del tratamiento antirretroviral. Finalmente se describe el síndrome inflamatorio de reconstitución inmune y su tratamiento.

Palabras clave: tuberculosis, enfermedades micobacterianas, sida, tratamiento antirretroviral

Abstract *Anti-retroviral treatment in patients with AIDS and mycobacterial diseases.* Tuberculosis and other mycobacterial diseases are frequent coinfections in AIDS patients with an increased related mortality. In this review we have updated the treatment of the main mycobacterial diseases (tuberculosis and *Mycobacterium avium* disease), under the scope of pharmacological interactions between antimycobacterial drugs, specially rifampicin and clarithromycin, and anti-retroviral drugs. Antimycobacterial treatment schemes, their duration, primary and secondary chemoprophylaxis and the optimal time to start the anti-retroviral therapy are analyzed. Finally, the immune reconstitution inflammatory syndrome and its treatment are discussed.

Key words: tuberculosis, mycobacterial diseases, AIDS, anti-retroviral therapy

Tuberculosis

La tuberculosis (TBC) es aún hoy la principal enfermedad infecciosa producida por un solo agente etiológico en todo el mundo, con aproximadamente 90 millones de casos nuevos entre 1990 y 1999. Además es responsable del 6% de todas las muertes a nivel mundial. Se estima que aproximadamente un tercio de la población mundial está infectada por el *Mycobacterium tuberculosis*, la mayoría residentes en países en vías de desarrollo¹. A pesar de los importantes logros conseguidos en las últimas dos décadas, la coinfección HIV/TBC presenta desafíos especiales diagnósticos y terapéuticos para el médico general. La TBC contribuye a la progresión de la enfermedad por HIV y la carga viral plasmática elevada es un hallazgo frecuente en pacientes con TBC activa.

ABREVIATURAS

ABC:	área bajo la curva
BAAR:	bacilos ácido alcohol resistentes
CDC:	centros de control de enfermedades
d4T:	estavudina
ddC:	zalcitabina
ddl:	didanosina
DOTS:	tratamiento acortado directamente observado.
EFV:	efavirenz
EMB:	etambutol
FAL:	fosfatasa alcalina
HIV:	virus de la inmunodeficiencia humana
INH:	isoniacida
IO:	infecciones oportunistas
IP:	inhibidores de proteasa
ITRN:	inhibidores de la transcriptasa reversa nucleosídicos
ITRNN:	inhibidores de la transcriptasa reversa no nucleosídicos.
MA:	micobacterias ambientales
MAC:	<i>Mycobacterium avium complex</i>
NVP:	nevirapina
PCR:	reacción en cadena de la polimerasa
PPD:	derivado proteico purificado
PZ:	pirazinamida
RMP:	rifampicina
Sida:	síndrome de inmunodeficiencia adquirido
SIRI:	síndrome inflamatorio de reconstitución inmune
SM:	estreptomina
SNC:	sistema nervioso central
TARGA:	terapéutica antirretroviral de gran actividad
TBC:	tuberculosis
TMS:	trimetoprima-sulfametoxazol

Recibido: 18-IV-2005

ceptado: 12-VII-2005

Dirección Postal: Dr. Domingo Palmero, Nicolás Videla 559, 1424 Buenos Aires, Argentina
Fax: (54-11) 4432-6569

e-mail: djpalmero@intramed.net

Durante el curso de la infección por HIV existe un riesgo incrementado de desarrollo de TBC, estimado en 5% a 15% por año (en comparación con 5% a 10% durante la vida en HIV negativos). Más de un 60% de los pacientes HIV positivos con PPD > 5 mm desarrollarán TBC a lo largo de su vida en comparación con sólo un 10% de los PPD⁺ pero no infectados por el retrovirus. La mortalidad por TBC también se incrementa en los pacientes con sida; tanto la morbilidad como la mortalidad por TBC se redujo sustancialmente en pacientes con acceso a la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA)^{2, 3}.

Estudios argentinos de la década pasada mostraron una proporción de TBC superior al 90% en los aislamientos de micobacterias procedentes de pacientes con HIV/sida⁴. La red de TBC de la ciudad de Buenos Aires registró en 2004 un 7% de pacientes con TBC coinfectados por HIV; la mortalidad entre estos casos fue del 34.1%⁵. A su vez, se ha notificado en la Argentina una proporción de HIV/sida del 15% en los pacientes fallecidos por TBC⁶.

El desarrollo de TBC en pacientes con sida es habitualmente la consecuencia de la reactivación de un foco latente, en estadios avanzados de la inmunodeficiencia a la que conlleva la infección por el retrovirus (reactivación endógena). Sin embargo, también puede presentarse por reinfección exógena.

Cuadro clínico

La presentación clínica difiere según el grado de inmunodeficiencia pero debe tenerse en cuenta que la TBC puede ocurrir ya en estadios tempranos de la infección por HIV. En pacientes con recuentos de linfocitos T CD4⁺ > de 200 /µl el cuadro clínico no difiere del de los inmunocompetentes, y el patrón radiológico suele mostrar lesiones pulmonares apicales con infiltrados cavitados o pleuropulmonares. En cambio, a medida que se profundiza la inmunodeficiencia, se observan presentaciones pulmonares atípicas con compromiso de lóbulos inferiores, infiltrados difusos, formas neumónicas, siembras miliares, linfadenopatías hiliares o mediastinales^{7, 8}. Además, debe recordarse que en hasta un 10% de los casos, la radiografía de tórax puede ser normal y la baciloscopia directa de esputo positiva².

Las formas extrapulmonares o diseminadas con compromiso del SNC (cerebro, médula y meninges), médula ósea, hígado, bazo, vértebras y riñones, se presentan en pacientes con enfermedad HIV/sida avanzada y profunda inmunodepresión. La TBC abdominal es un hallazgo frecuente en pacientes con sida; se caracteriza por lesiones viscerales fácilmente identificables con la ecografía y linfadenopatías abdominales con necrosis. La neurotuberculosis es una localización común de la TBC diseminada en pacientes con sida, con mayor fre-

cuencia en éstos de tuberculomas y abscesos cerebrales⁹.

Finalmente, en ocasiones, la existencia de fiebre prolongada sin un foco aparente y sin resultados positivos en los estudios microbiológicos puede ser una indicación de tratamiento empírico para TBC¹⁰.

Diagnóstico

La microscopía de muestras de esputo para detectar bacilos ácido alcohol resistentes (BAAR) constituye la herramienta diagnóstica más sencilla, económica y ampliamente disponible. El examen directo de esputo es positivo en 45% a 60% de casos. La positividad del examen directo se correlaciona directamente con la existencia de cavitación pulmonar. El diagnóstico se confirma por el desarrollo del *M. tuberculosis* en los cultivos de esputo y otros fluidos corporales o muestras de tejidos. La sensibilidad del cultivo de esputo es mayor que la del examen directo, alcanzando al 81% con una especificidad mayor del 98%, que llega a ser prácticamente del 100% cuando se hacen pruebas de identificación de las micobacterias². Igual que en el caso de los exámenes directos, el rendimiento de los cultivos está influido por el patrón radiológico pulmonar y por la magnitud de la población bacteriana en las lesiones, ya que alcanza el 96% en pacientes con cavidades en comparación con el 70% de aquellos con infiltrados focales. El sistema *BACTEC* permite acortar el tiempo para detectar el desarrollo del bacilo en los cultivos a menos de 2 semanas, en comparación con los 30-60 días de los medios sólidos. Las bacilemias son comunes y por esta razón los hemocultivos pueden ser positivos^{3, 7}; un estudio argentino de 1995 informó una proporción del 21.2% de positividad⁴; en la actualidad, dicha proporción de aislamientos ha disminuido al 6%¹¹. Los materiales obtenidos por fibrobroncoscopia y lavado broncoalveolar permiten el diagnóstico en casi el 70% de casos.

La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para la identificación del ADN del *M. tuberculosis* tiene una sensibilidad variable (60% a 95%) con respecto al cultivo, y alto costo¹².

Tratamiento

La mayoría de los pacientes con enfermedad HIV/sida y TBC tienen una marcada inmunodepresión y cargas virales plasmáticas elevadas. La eficacia de la TARGA para revertir la inmunodeficiencia a la que conduce el HIV ha mejorado el pronóstico de los pacientes con sida y TBC. Sin embargo, el uso de TARGA en estos pacientes se ve limitada por la superposición de efectos tóxicos, las interacciones farmacológicas, la mala absorción de las drogas y las reacciones paradójicas al tratamiento, en lo que se ha denominado síndrome inflamatorio

de reconstitución inmune (SIRI). La mayor tasa de recaídas en personas con HIV/TBC se produce por las interacciones farmacológicas, la monorresistencia a la rifampicina (RMP), que es más frecuente en los HIV+, y la mala absorción de los fármacos utilizados.

La RMP es un potente inductor del sistema citocromo P-450 hepático CYP3A por lo que puede interactuar con los inhibidores de la proteasa (IP) y los inhibidores de la transcriptasa reversa no nucleósidos (ITRNN). Esto se asocia con supresión incompleta de la replicación viral y aparición de mutantes resistentes del HIV. De esta manera, las 2 preguntas que se debe plantear el médico infectólogo son: a) cuándo iniciar la TARGA y b) qué esquema antirretroviral utilizar.

En este aspecto, el tratamiento de la TBC es prioritario. Si bien algunos autores obtuvieron buenos resultados con regímenes de 6 meses de duración, otros han demostrado una mayor tasa de recaídas^{13,14}, lo que aconseja prolongar la terapia a 9 a 12 meses o por 4 meses a partir de obtener el primer cultivo de esputo negativo¹⁵. Las recomendaciones más recientes de los Centros de Control de Enfermedades y Prevención de los EE.UU. (CDC) señalan que en pacientes con TBC, HIV positivos, con bacilos sensibles a las drogas antituberculosas mayores, un esquema de 6 meses de duración en TBC pulmonar tiene una eficacia similar a la obtenida en sujetos HIV negativos¹⁵. Para algunas formas extratorácicas, especialmente la TBC meníngea, miliar u ósea, es conveniente extender el tratamiento por 9 a 12 meses^{15,17}.

En la preparación del esquema de tratamiento antituberculoso debe tenerse en cuenta que las drogas varían en su capacidad bactericida frente al *M. tuberculosis* y en la prevención de la emergencia de cepas multirresistentes. La isoniacida (INH) es la droga bactericida más potente, destruyendo al 90% de los bacilos dentro de los 7 días de iniciado el tratamiento, por su actividad sobre los bacilos metabólicamente activos¹⁷. La RMP es también bactericida con un potente efecto esterilizante en las secreciones y fluidos biológicos lo que evita la aparición de mutantes resistentes.

La pirazinamida (PZ), también bactericida, muestra su mejor efecto en los bacilos que se encuentran en el interior de los macrófagos y en medio ácido. Etambutol (EMB) y estreptomina (SM) aparecen como menos potentes y a las dosis habituales son bacteriostáticas. Estas dos últimas son menos efectivas para prevenir la aparición de resistencia a INH y RMP.

INH, RMP y PZ adicionadas de EMB o SM constituyen el tratamiento inicial de los pacientes con sida y TBC¹⁴. El principal obstáculo en el control de los pacientes con TBC asociada al sida radica en la falta de adherencia al tratamiento. La adherencia puede mejorarse con la aplicación del tratamiento directamente observado (DOTS), y controlarse mediante la medición de los

niveles plasmáticos de las drogas antituberculosas y, en forma sencilla por la detección de hiperuricemia en pacientes bajo tratamiento con PZ y de orinas rojizas en aquellos que reciben RMP.

Las clínicas o dispensarios de atención de pacientes con TBC son excelentes lugares para la pesquisa de infección por HIV; asimismo, la utilización del DOTS para el tratamiento antibacilar, permitiría iniciar con la misma modalidad la TARGA, dado que existen esquemas que pueden administrarse en una única toma diaria¹⁸.

La no utilización de RMP en el esquema terapéutico por resistencia a la misma o por necesidad de utilizar IP obliga a prolongar la duración del tratamiento antituberculoso a 18 meses, con incremento de la mortalidad en comparación con los regímenes que incluyen esta droga^{17,19,20}.

La aparición de efectos adversos asociados con las drogas antituberculosas ocurre precozmente y, en general, dentro de los 2 primeros meses de terapia. Los fenómenos de intolerancia más comunes se relacionan con la RMP y se presentan en aproximadamente 10% de los casos, seguida por la INH con 3% a 6% y mucho menos con EMB y PZ¹⁹. Los efectos adversos más frecuentes incluyen exantemas, trastornos digestivos y toxicidad hepática, especialmente en sujetos coinfectados por los virus de hepatitis B y/o C. Con frecuencia estos fenómenos colaterales obligan a la interrupción del tratamiento o al cambio del esquema terapéutico²¹.

Quimioprofilaxis en TBC/HIV

El denominado en la actualidad "tratamiento de la infección latente por TBC en personas HIV positivas", en quienes se ha comunicado la aparición de 35-162 casos de TB/1000 personas/año, consiste en la administración en dosis habituales de INH durante 9 meses o en su defecto RMP por 4 meses. El esquema de RMP-PZ durante dos meses ha dejado de usarse por su hepatotoxicidad. El tratamiento de la infección latente por TBC previene las reactivaciones endógenas en pacientes HIV positivos con intradermorreacción positiva al PPD 2 UT (tomándose como positivos los nódulos iguales o mayores a 5 mm)²².

La INH no presenta interacciones con fármacos antirretrovirales; en caso de utilizarse RMP (intolerancia, toxicidad o fuente de infección resistente a INH) no pueden administrarse conjuntamente IP.

Tratamiento antirretroviral en pacientes con sida y TBC

En este punto, lo primero que debe tener en cuenta el médico tratante es que algunos efectos adversos, como la polineuropatía periférica asociada con la INH, pueden verse potenciados por el uso de la TARGA incluyendo estavudina (d4T), didanosina (ddl) o zalcitabina (ddC) y

la hepatotoxicidad relacionada con la INH, RMP y PZ puede favorecerse con el uso de IP o ITRNN.

El momento óptimo para el inicio de la TARGA en pacientes con sida y TBC activa no está bien determinado. En pacientes con alto riesgo de progresión de la enfermedad HIV/sida o en aquellos con formas extrapulmonares de TBC o recuentos de CD4⁺ de < de 200/μl se recomienda iniciar la TARGA al mes de iniciado el tratamiento antituberculoso. En cambio, en aquellos que desarrollan la TBC con recuentos de CD4⁺ de entre 200 y 350/μl, el inicio de la TARGA podrá postergarse hasta 2 meses luego del inicio de la terapia antituberculosa².

Si bien la TARGA mejoró notablemente el pronóstico de los pacientes con TBC y sida, ha complicado el tratamiento de la TBC. Este hecho se debe a que tanto los IP como los ITRNN exhiben importantes interacciones con la RMP^{23, 24}. Estas interacciones farmacológicas surgen fundamentalmente de modificaciones del metabolismo de las drogas antirretrovirales y de la RMP en relación con la inhibición o inducción del sistema enzimático citocromo P450 hepático (específicamente la isoenzima CYP 3A4) e intestinal y de la p-glicoproteína. Las enzimas del sistema citocromo P450 son hemoproteínas de membrana que se encuentran en el hígado e intestino y cuya función es la de metabolizar sustancias exógenas y endógenas. La P-glicoproteína depende del ATP para ejercer su función de bomba de eflujo de drogas presente, en el hígado²⁵.

La RMP induce la actividad del sistema citocromo P450 y de esta manera reduce las concentraciones plasmáticas de los IP (saquinavir, ritonavir, indinavir, nelfinavir, amprenavir y atazanavir) y de los ITRNN (efavirenz y nevirapina) hasta niveles subterapéuticos^{26, 27, 28}. Esto se asocia con incompleta supresión de la replicación viral y aparición de mutantes del HIV resistentes. Por esta razón, la administración concomitante de RMP con estas drogas antirretrovirales obliga a modificar las dosis de IP o ITRNN. Por ejemplo, RMP reduce los niveles plasmáticos de efavirenz (EFV) en un 13% a 37%, por lo que conviene incrementar la dosis de éste a 800 mg/diarios²⁸. Se prefiere EFV a nevirapina (NVP) para evitar la suma de hepatotoxicidad entre esta última y los fármacos antituberculosos.

En relación con los IP, si el paciente se encuentra recibiendo RMP se ha sugerido, aunque sin estudios aleatorizados que avalen esta indicación, implementar un esquema que incluya lopinavir/ritonavir en dosis de 400 mg cada uno dos veces al día^{29, 30}. Ninguno de los otros IP debe usarse si el paciente está recibiendo RMP ya que ésta reduce los niveles de todos aquellos en más de un 75%^{13, 24}.

En contraste con lo que ocurre con los IP y los ITRNN, otras clases de antirretrovirales disponibles, como los inhibidores de la transcriptasa reversa análogos de los nucleósidos (ITRN) (zidovudina, didanosina, zalcitabina, estavudina, lamivudina y abacavir), el análogo nucleo-

TABLA 1.- Interacciones terapéuticamente significativas de rifampicina y claritromicina con fármacos antirretrovirales^{17, 21-27}

Fármacos antirretrovirales	Rifampicina	Claritromicina
Inhibidores de proteasa * (saquinavir, ritonavir, indinavir, nelfinavir, amprenavir, fosamprenavir, atazanavir).	Disminuye sus ABC** en más del 75%. Asociación contraindicada	Atazanavir ↑ ABC 94%, disminuir dosis de claritro 50%. Ritonavir: ajustar dosis de claritro en insuficiencia renal. Nelfinavir: no hay datos. Resto de los fármacos del grupo: dosis usuales.
Inhibidores de proteasa potenciados: Lopinavir-Ritonavir	No modifica significativamente la farmacocinética del Lopinavir a dosis de 400 mg de c/u dos veces al día.	Dosis usuales.
Nevirapina	↓ABC 31 %. Evitar asociarlos si es posible.	Dosis usuales
Delarvidine	↓ABC 96%. Asociación contraindicada. Disminuye el ABC 26%.	Interacción compleja: no asociar ↓ claritromicina 39%
Efavirenz	Puede asociarse en dosis de 600-800 mg/día	Considerar azitromicina
Inhibidores nucleosídicos de la retrotranscriptasa	Sin interacciones de relevancia terapéutica.	Sin interacciones de relevancia terapéutica

*La asociación saquinavir 400 mg/ritonavir 400 mg dos veces al día está contraindicada por las reacciones de hepatotoxicidad observadas.

**Area bajo la curva.

tídico tenofovir y los inhibidores de fusión (enfuvirtide) no son metabolizados a través del sistema citocromo P450 y por lo tanto pueden usarse en forma concomitante con la RMP sin necesidad de modificar las dosis^{1,2,24}. Las interacciones entre antirretrovirales y rifampicina son esquematizadas en la Tabla 1.

En la práctica clínica, el uso de IP en esquemas de terapia antirretroviral debe ser evitado en pacientes bajo tratamiento antituberculoso con RMP. Si el paciente debe recibir IP es recomendable utilizar rifabutina (no disponible en la Argentina) en lugar de RMP.

Otra alternativa terapéutica al uso de EFV está dada por la combinación de 3 ITRN del tipo de zidovudina, lamivudina y abacavir. Esta combinación tiene la ventaja de no presentar interacciones farmacológicas con RMP y reducir notablemente el número de comprimidos diarios que debe ingerir el paciente, aunque la eficacia antirretroviral de este tipo de regímenes es menor que aquellos que incluyen IP o ITRNN^{2, 20, 31}.

Micobacterias ambientales

Las infecciones diseminadas por micobacterias ambientales (MA), también denominadas micobacterias atípicas o no tuberculosas, en especial por el complejo *Mycobacterium avium* (MAC), son una complicación frecuente en pacientes con enfermedad HIV/sida avanzada y recuentos de linfocitos T CD4⁺ de < de 50/μl³². Por su momento de aparición en relación con la historia natural de la enfermedad debida al retrovirus, las infecciones por MAC son un predictor importante e independiente de mortalidad en los pacientes con sida³³. Antes del uso difundido de la TARGA, la supervivencia de los pacientes con infección diseminada por MAC no superaba los 3 a 4 meses a partir del diagnóstico^{34, 35}.

El desarrollo de tratamientos basados en la combinación de 3 o 4 antibióticos permitió obtener mejores respuestas terapéuticas y prolongar la supervivencia de estos pacientes^{36, 37}. De forma adicional, el empleo de quimioprofilaxis redujo la incidencia de esta infección. Finalmente, a partir del año 1996, la TARGA disminuyó sustancialmente la incidencia de infección diseminada por MAC y otras MA, del mismo modo que ocurrió con otras infecciones oportunistas (IO). De esta manera, en países desarrollados, la incidencia de infección por MAC se redujo de 16% antes de 1996 a 4% luego de esa fecha³⁸.

Sin embargo, el riesgo de esta complicación permanece intacto en pacientes que desconocen su condición de seropositivos para HIV, en aquellos que no tienen acceso a la TARGA, no muestran adherencia a la terapia, presentan fenómenos de intolerancia o no alcanzan a presentar reconstitución inmunológica.

Por este motivo, los internistas e infectólogos deben conocer las manifestaciones clínicas, el tratamiento y la

profilaxis de estas complicaciones graves que incrementan notablemente la morbimortalidad de los pacientes con sida.

Cuadro clínico

La forma habitual de presentación de la enfermedad diseminada por MAC incluye fiebre (a veces bajo la forma de síndrome febril sin foco aparente)³⁹, pérdida de peso (> 10%), sudoración nocturna, astenia, dolor abdominal y diarrea. En el examen físico es común la presencia de poliadenopatías y hepatoesplenomegalia. Los exámenes de laboratorio evidencian anemia, leucopenia y trombocitopenia, con elevación de la fosfatasa alcalina (FAL) en el hepatograma. Todas estas manifestaciones clínicas y alteraciones bioquímicas son inespecíficas y pueden presentarse en otras IO y neoplasias frecuentes en pacientes con sida.

A pesar que la forma de presentación de la enfermedad diseminada por MAC simula a la TBC, diversos elementos clínicos pueden permitir orientar el diagnóstico diferencial entre ambas entidades: los sudores nocturnos, las adenopatías periféricas, la baciloscopia positiva en esputo y el compromiso pulmonar en la radiografía de tórax, hablan a favor de la TBC. En cambio, la hepatoesplenomegalia, la elevación de la FAL en el hepatograma y la leucopenia son más comunes en la enfermedad por MAC.

Diagnóstico

El diagnóstico de la enfermedad diseminada por MAC se confirma por su desarrollo en materiales obtenidos de sitios estériles, habitualmente hemocultivos. El hallazgo en heces o esputo puede significar colonización y no necesariamente enfermedad³⁵. La detección de BAAR en muestras de biopsias de médula ósea o hígado en un paciente con cuadro clínico compatible es muy sugerente de infección por MAC^{40, 41}, que es confirmada por la identificación de esta micobacteria.

Tratamiento

Debe asociar 3 o 4 drogas, siendo la claritromicina (1000 mg/día) el principal componente de cualquier esquema de tratamiento. La azitromicina no ha demostrado ser superior a la claritromicina. De elegirse azitromicina, la dosis es de 500 mg/día. De tenerse en cuenta que claritromicina incrementa los niveles plasmáticos de rifabutina y rifampicina en 25% y éstas reducen las concentraciones de claritromicina en 50%. Por lo tanto es conveniente no asociarlas⁴².

Sugerimos como un régimen adecuado para el tratamiento de la micobacteriosis por MAC la asociación de claritromicina, EMB y una fluoroquinolona (ciprofloxacina

TABLA 2.- Tratamiento de micobacteriosis humanas no tuberculosas* 41

Micobacteria	esquema aconsejado	drogas alternativas
<i>Mycobacterium kansasii</i>	RMP + INH + EMB	TMS (2 comprimidos de doble dosis/día), claritromicina
<i>M. xenopi</i>	RMP + INH + EMB	Claritro o azitromicina, estreptomina (15 mg/k/día)
<i>M. fortuitum</i>	Amikacina + cefoxitina (1 g c/6 hs IM o EV) durante 30 a 60 días, luego TMS o doxiciclina (200 mg/día) durante 6 a 12 meses.	Fluoroquinolonas. Tratamiento quirúrgico
Micobacterias de crecimiento rápido (<i>M. fortuitum</i> , <i>abscessus</i> , <i>chelonae</i>)	Claritromicina. Tratamiento quirúrgico	Clofazimina, amikacina, cefoxitina, imipenem.

*La duración de un esquema eficaz es como mínimo de un año a partir de la conversión bacteriológica de los cultivos. TMS: trimetoprima-sulfametoxazol; RMP: rifampicina; INH: isoniacida; EMB: etambutol.

1000-1500 mg/día, levofloxacina 500 a 750 mg/día o moxifloxacina 400 mg/día), adicionados de un aminoglucósido (amikacina 15 mg/kg/día). La rifabutina ha demostrado ser una droga de utilidad en el tratamiento combinado del MAC, pero no está disponible en la Argentina.

Existen interacciones medicamentosas entre antirretrovirales y claritromicina, especialmente con atazanavir y ritonavir, que son expuestas en la Tabla 1.

El tratamiento podrá interrumpirse luego de un año con cultivos reiteradamente negativos, en un paciente asintomático. Se efectuará profilaxis secundaria hasta alcanzar niveles de linfocitos T CD4⁺ por encima de 100/μl durante 3 a 6 meses⁴².

Los esquemas terapéuticos para otras MA se exponen en la Tabla 2⁴³.

Profilaxis primaria

Antes de la introducción de los esquemas efectivos de profilaxis, más de un 40% de los pacientes infectados por HIV de los países desarrollados con baja incidencia de TBC presentaban infección diseminada por MAC dentro de los 2 años del diagnóstico de sida. Aquellos con recuentos de linfocitos T CD4⁺ inferiores a 50/μl tienen alto riesgo de desarrollar infecciones graves por MA, especialmente MAC, y deben recibir quimioprofilaxis⁴⁴.

La rifabutina, una rifamicina semisintética, fue la primera droga reconocida para la prevención de la enfermedad por MAC. A dosis de 300 mg/día reduce significativamente el riesgo de bacteriemia por este patógeno⁴⁵. Sin embargo, su alto costo, el hecho que no se encuentre disponible en la Argentina y otros países del mundo, la necesidad de dosis diarias, las interacciones farmacológicas con otras drogas utilizadas en estos pacientes y la posibilidad de desarrollar resistencia cruzada con la RMP, ha llevado a la búsqueda de alternativas de profilaxis.

En este aspecto, los antibióticos macrólidos azitromicina y claritromicina son los que muestran mejores resultados. Azitromicina es un azólido que combina bajos niveles séricos con buena concentración en macrófagos, las células primariamente infectadas por MAC. Tiene una larga vida media tisular que permite su administración en una única dosis semanal de 1200 mg o 500 mg/día^{46, 47}.

Claritromicina también ha demostrado eficacia en diversos estudios clínicos. A la dosis de 500 mg 2 veces por día o 1000 mg de la formulación de liberación prolongada, reduce sustancialmente el riesgo de bacteriemia por MAC^{46, 48}.

Interrupción de la profilaxis primaria

Igual que ocurre con otras IO, la profilaxis primaria contra MAC puede interrumpirse cuando el nivel de linfocitos T CD4⁺ supera los 100/μl durante más de 3 a 6 meses en respuesta a la TARGA. El mismo esquema utilizado deberá reimplantarse en el caso de que los niveles de CD4⁺ vuelvan a caer por debajo de 100/μl^{44, 48}.

Tratamiento antirretroviral

Para la implementación de la TARGA en pacientes bajo tratamiento para MAC deberá tenerse en cuenta en primer lugar que el nivel de claritromicina se incrementa en más del 50% cuando se administra junto con ritonavir, saquinavir, lopinavir/ritonavir, indinavir o atazanavir. En el caso de este último deberá reducirse la dosis de claritromicina a la mitad (ver Tabla 1).

En cambio, el nivel plasmático de claritromicina se reduce en un 30% con el uso concomitante de ITRNN, NVP o EFV. En estos casos deberá controlarse la eficacia clínica de la dosis habitual o utilizarse azitromicina²⁴.

En caso de disponer de rifabutina, la dosis debe reducirse a la mitad en pacientes bajo tratamiento con indinavir, nelfinavir y fosamprenavir y a 1/4 (150 mg día por medio) en caso de uso de ritonavir o lopinavir/ritonavir^{24, 42}.

Síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (SIRI) en pacientes bajo TARGA y con enfermedad micobacteriana

El inicio de la TARGA en pacientes con infección por HIV suele acompañarse de un incremento en los valores de linfocitos T CD4⁺ y de una reconstitución inmunológica parcial. El SIRI asociado con la TARGA en pacientes con antecedentes de TBC o infección por MAC suele presentarse entre 1 y 3 meses después del inicio de la TARGA bajo la forma de una adenitis mediastinal, periaórtica, mesentérica o periférica, en especial de localización supraclavicular acompañada de fiebre y leucocitosis. También se ha descrito esta respuesta bajo la forma de una pleuresía con derrame y granulomas tuberculoides en la biopsia pleural. Con menor frecuencia, este síndrome aparece bajo la forma de abscesos subcutáneos, miositis, bursitis, nódulos cutáneos y osteomielitis^{49, 50}.

En 5 casos publicados en la literatura, los pacientes estaban bajo TARGA incluyendo 2 ITRN más 1 ITRNN (EFV en todos los casos) y se encontraban con buena respuesta inmunológica (mediana de incremento de CD4⁺ 120/μl) y virológica (mediana de carga viral en plasma 200 copias /ml)⁴⁹.

La incidencia de SIRI en pacientes bajo TARGA y terapia antimicobacteriana es poco conocida. Olalla y colaboradores⁵⁰ observaron 9 episodios de respuesta paradójica en 33 pacientes HIV positivos con enfermedad por micobacterias bajo TARGA. Ocho tenían diagnóstico de TBC y 1 de enfermedad diseminada por MAC y la incidencia en esta serie fue del 27%. La incidencia anual de respuesta paradójica durante los dos primeros años de este estudio fue de 20% y se incrementó al 50% en el tercer año de seguimiento. Kumarasamy y col.⁵¹ observaron SIRI en 11 pacientes de 144 sujetos con TBC y sida dentro de los 6 meses de iniciada la TARGA. Los autores señalan una incidencia de 15.2 casos/100 pacientes/año.

El tratamiento del SIRI se basa en el mantenimiento de la terapia específica y de la TARGA, más el agregado de antiinflamatorios no esteroideos. Si las manifestaciones persisten puede agregarse prednisona a la dosis de 20 a 40 mg/día durante 4 a 8 semanas. Eventualmente puede requerirse el drenaje quirúrgico de las lesiones focales.

Bibliografía

1. Aliyu MH, Salihu HM. Tuberculosis and HIV coinfection: a symbiotic relationship. *Int J Fertil* 2004; 49: 176-90.
2. Aaron L, Saadoun D, Calatroni I, et al. Tuberculosis in HIV-infected patients: a comprehensive review. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10: 388-98.
3. World Health Organization (WHO). Regional strategic plan on HIV/TB, 2003 (SEA/TB/261) http://w3.who.org/LinkFiles/Publications_hiv-tb.pdf
4. Di Lonardo M, Isola NC, Ambroggi M, Rybko A, Poggi S. Mycobacteria in HIV-infected patients in Buenos Aires. *Tuber Lung Dis* 1995; 76: 185-9.
5. Tuberculosis: informe 2004. Red para la Atención de la tuberculosis, Secretaría de Salud, Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires.
6. Marchese A. Situación de la tuberculosis en la República Argentina. *Medicina (Buenos Aires)* 2000; 60 (supl 1): 27-81.
7. Perrone C, Zahraoui M, Lepout C, et al. Tuberculosis in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Presse Med* 1988; 17: 1479-83.
8. Jones BE, Young SM, Antoniskis D, Davidson PT, Kramer F, Barner PF. Relationship of the manifestations of tuberculosis to CD4 cell counts in patients with human immunodeficiency virus infection. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 1292-7.
9. Mohit AA, Santiago P, Rostomily R. Intramedullary tuberculoma mimicking primary CNS lymphoma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 1636-8.
10. Bissuel F, Lepout C, Perrone C, Longuet P, Vilde JL. Fever of unknown origin in HIV-infected patients: a critical analysis of a retrospective series of 57 cases. *J Intern Med* 1994; 236: 529-35.
11. Ambroggi M, Poggi S. Laboratorio de bacteriología de la tuberculosis Dr. A. Cetrángolo. Comunicación personal.
12. Negi SS, Khan SF, Gupta S, Pasha ST, Khare S, Lal S. Comparison of the conventional diagnostic modalities, bactec culture and polymerase chain reaction test for diagnosis of tuberculosis. *Indian J Med Microbiol*. 2005; 23: 29-33.
13. Perriens JH, St-Louis ME, Mukadi YB, et al. Pulmonary tuberculosis in HIV-infected patients in Zaire. A controlled trial of treatment for either 6 or 12 months. *N Engl J Med* 1995; 332: 779-84.
14. Pulido F, Pena JM, Rubio R, et al. Relapse of tuberculosis after treatment in human immunodeficiency virus-infected patients. *Arch Intern Med* 1997; 227: 227-32.
15. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and treatment of tuberculosis among patients infected with human immunodeficiency virus: principles of therapy and revised recommendations. *MMWR* 2000; 49: 185-7.
16. Miesel L, Rozwarski DA, Sacchetti JC, Jacobs WR. Mechanisms for isoniazid action and resistance. *Novartis Found Symp* 1998; 217: 209-20.
17. Pozniak AL, Miller R, Ormerod LP. The treatment of tuberculosis in HIV-infected persons. *AIDS* 1999; 13: 435-45.
18. Ridzon R. HIV infection in TB patients: money in the bank (Editorial). *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 8: 923.
19. Havlir DV, Barnes PF. Current concepts. Tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1999; 340: 367-73.
20. Nunn P, Brindle R, Carpenter L, et al. Cohort study of human immunodeficiency virus infection in patients with tuberculosis in Nairobi, Kenya. Analysis of early (6 months) mortality. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 849-54.

21. Jones BE, O'taya M, Antoniskis D, et al. Prospective evaluation of antituberculosis therapy in patients with HIV infection. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:1499-502.
22. Centers for Disease Control and Prevention. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *MMWR* 2000; 49 (No. RR-6):1-54.
23. Centers for Disease Control and Prevention. Updated guidelines for the use of rifamycins for the treatment of tuberculosis among HIV-infected patients taking protease inhibitors or nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors (January 20, 2004) http://www.cdc.gov/nchstp/tb/tb_hiv_drugs/Rifampin.htm (consultado: 24/6/05).
24. University of California, San Francisco. HIV IN SITE. Database of antiretroviral drugs interactions 2005. http://hivinsite.ucsf.edu/arvdb?drug_name=Rifampin&arv_id=&page=ar-00-02&post=8&submit=Submit http://hivinsite.ucsf.edu/arvdb?drug_name=Clarithromycin&arv_id=&page=ar-00-02&post=8&submit=Submit (Consultados: 24/6/05)
25. Schuetz EG, Schinkel AH, Relling MV, Schuetz JD. P-glycoprotein: a major determinant of rifampicin-inducible expression of cytochrome P4503A in mice and humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 93: 4001-5.
26. Ministerio de Salud y Acción Social. Recomendaciones sobre tratamiento antirretroviral 2003-2004. <http://www.msal.gov.ar/html/site/Lusida/RecomTerap/Recomendaciones-tratamiento-hiv-adultos.pdf> (consultado: 24/6/05).
27. Sociedad Argentina de Infectología. Recomendaciones sobre tratamiento antirretroviral. Actualización SADI 2005. <http://www.sadi.org.ar/images/GUIAANTIRETROVIRAL2005.pdf> (consultada: 24/6/05)
28. AIDS Info. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents, April 7, 2005. http://aidsinfo.nih.gov/guidelines/adult/AA_040705.pdf (consultado 24/6/05)
29. Moreno S, Podzancer D, Blasquez R, et al. Treatment of tuberculosis in HIV-infected patients: safety and antiretroviral efficacy of concomitant use of ritonavir and rifampin. *AIDS* 2001; 15: 1185-7.
30. LaPorte CJ, Colbers EP, Bertz R, et al. Pharmacokinetics of two adjusted dose regimens of lopinavir/ritonavir (LPV/r) in healthy volunteers [abstract #A-1821]. 42nd Interscience conference on antimicrobial agents and chemotherapy; 2002 September 27-30; Chicago, Illinois.
31. Burman WJ, Jones BE. Treatment of HIV-related tuberculosis in the era of effective antiretroviral therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 104: 7-12.
32. Corti M, Soto I, Villafañe F, Esquivel P, Di Lonardo M. Disseminated infection due to *Mycobacterium fortuitum* in an AIDS patient. *Medicina (Buenos Aires)* 1999; 59: 274-6.
33. Chaisson RE, Moore RD, Richman DD, Keruly J, Creagh T. Incidence and natural history of *Mycobacterium avium complex* infections in patients with advanced human immunodeficiency virus disease treated with zidovudine. The zidovudine epidemiology study group. *Am Rev Resp Dis* 1992; 146: 285-9.
34. Nightingale SD, Byrd LT, Southern PM, Jockusch JD, Cal SX, Wynne BA. Incidence of *Mycobacterium avium intracellulare complex* bacteremia in human immunodeficiency virus-positive patients. *J Infect Dis* 1992; 165: 1082-5.
35. Jacobson MA, Hopewell PC, Yajko DM, et al. Natural history of disseminated *Mycobacterium avium complex* infection in AIDS. *J Infect Dis* 1991; 164: 994-8.
36. Chin DP, Reingold AL, Stone EN, et al. The impact of *Mycobacterium avium complex* bacteremia and its treatment on survival of AIDS patients: a prospective study. *J Infect Dis* 1994; 170: 578-84.
37. Horsburg CR, Jr, Havlik JA, Ellis DA, et al. Survival of patients with acquired immune deficiency syndrome and disseminated *Mycobacterium avium complex* infection with and without antimycobacterial chemotherapy. *Am Rev Resp Dis* 1991; 144: 557-9.
38. Palella FJ, Jr, Delaney KM, Moorman Ac, 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.
39. Mathurin S, Lupo S, Alonso H. Fiebre de origen desconocido en pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana. *Medicina (Buenos Aires)* 2000; 60: 623-30.
40. Uribe-Botero G, Prichard JG, Kaplowitz HJ. Bone marrow in HIV infection: a comparison of fluorescent staining and cultures in the detection of mycobacteria. *Am J ClinPathol* 1989; 91: 313-5.
41. Prego V, Glatt AE, Roy V, Thelmo W, Dincsoy H, Rauffman JP. Comparative yield of blood culture for fungi and mycobacteria, liver biopsy and bone marrow biopsy in the diagnosis of fever of undetermined origin in human immunodeficiency virus-infected patients. *Arch Intern Med* 1990; 150: 333-6.
42. Bartlett JG, Gallant JE. Medical management of HIV infection. *AIDS* 2004; 329-41.
43. Palmero D. Micobacteriosis transmitidas al hombre: clínica. En: Caccione R, Durlach R, Larghi O. *Temas de Zoonosis II*. Ed Asociación Argentina de Zoonosis, Buenos Aires, 2004: 214-9.
44. Centers for Disease Control and Prevention. Treating opportunistic infections among HIV-infected adults and adolescents. *MMWR* December 17, 2004 / 53(RR15); 1-112.
45. Nightingale SD, Cameron DW, Gordin FM, et al. Two controlled trials of rifabutin prophylaxis against *Mycobacterium avium complex* infection in AIDS. *N Engl J Med* 1993; 329: 828-33.
46. Pierce M, Crampton S, Henry D, et al. A randomized trial of clarithromycin as prophylaxis against disseminated *Mycobacterium avium complex* infection in patients with advanced acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1996; 335: 384-91.
47. Girard AE, Girard D, English AR, et al. Pharmacokinetics and in vivo studies with azithromycin, a new macrolide with an extended half-life and excellent tissue distribution. *Antimicrob Agents Chemother* 1987; 31: 1948-54.
48. Karakousis PC, Moore RD, Chaisson RE. *Mycobacterium avium complex* in patients with HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy. *Lancet Infect Dis* 2004; 4: 557-65.
49. Buckingham SJ, Haddow LJ, Shaw PJ, Miller RF. Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-infected patients with mycobacterial infections starting highly active antiretroviral therapy. *Clin Radiol* 2004; 59: 505-13.
50. Olalla J, Pulido F, Rubio R, et al. Paradoxical responses in a cohort of HIV-1- infected patients with mycobacterial disease. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002; 6: 71-5.
51. Kumarasamy N, Chaguturu S, Mayer KH, et al. Incidence of immune reconstitution syndrome in HIV/tuberculosis-coinfected patients after initiation of generic antiretroviral therapy in India. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 37: 1574-6.