

CAPÍTULO IX

Infección por el VIH

M^a ANTONIA MENÉNDEZ MARTÍNEZ^(*) Y CARLOS PÉREZ DE OTEYZA^(**)

^(*)*Servicio de Enfermedades Infecciosas. Médico adjunto
Hospital Central de la Defensa. Madrid*

^(**)*Servicio de Enfermedades Infecciosas. Profesor Titular de Medicina
Departamento de Medicina UCM. Madrid*

FIEBRE SIN FOCO APARENTE

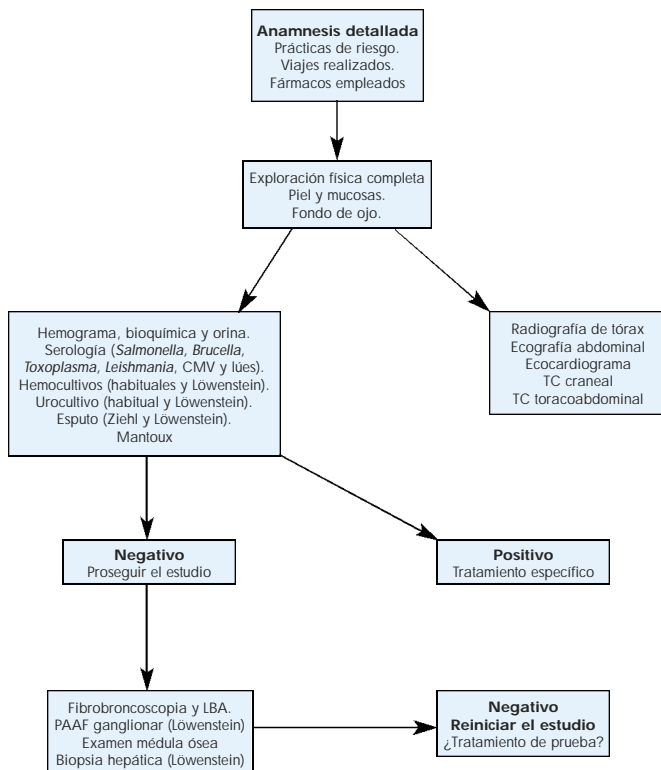
En la historia natural de la infección por el VIH, la fiebre es un rasgo común que puede aparecer en cualquier momento. La mayoría de las veces suele ir acompañada de otros síntomas, como tos, diarrea o dolor, que sugieren un foco infeccioso localizado. Pero no es raro que en ocasiones la fiebre sin foco aparente sea la única manifestación de la enfermedad. De hecho, antes de que se dispusiera de la terapia antirretroviral de gran eficacia (TARGA), la fiebre en los pacientes VIH positivos con frecuencia persistía durante semanas o meses sin que se pudiera precisar su causa: *fiebre de origen desconocido*¹ (FOD). Así, desde 1991, la *FOD asociada al VIH* quedó definida como la elevación de la temperatura corporal superior a 38,3 °C, determinada en varias ocasiones, que aparece en individuos con infección por el VIH y se mantiene durante más de 4 semanas en los pacientes ambulatorios o durante más de 3 días si el enfermo está hospitalizado. No obstante, en estos pacientes, en vez de emplear el término FOD, algunos autores² prefieren hablar de síndrome febril de más de 7 días de evolución sin focalidad clínica evidente.

Independientemente de su duración y aunque casi siempre se deba a infecciones oportunistas (IO), la causa de fiebre sin foco aparente varía según la situación evolutiva (viroológica, inmunológica y clínica) del paciente con infección por el VIH. En España³, la incidencia anual de FOD asociada al VIH fue del 8% y su mortalidad superior al 20%. Más del 50% de los casos se debieron a tuberculosis (pulmonar o extrapulmonar) y el 20% a otras micobacterias, mientras que cada una de las restantes causas de fiebre: CMV, leishmaniasis visceral, neumonía por *P. carinii*, toxoplasmosis, bacteriemia por *Salmonella* spp, criptococosis y linfoma NH, se presentaron con frecuencias inferiores al 5%; incluso, en el 15% de los casos se encontraron dos o más causas coincidentes. No obstante, aunque en la actualidad han disminuido notablemente las infecciones oportunistas, los pacientes con infección por VIH también pueden presentar fiebre sin foco aparente relacionada con prácticas de riesgo, viajes realizados o efectos adversos de los fármacos empleados en el tratamiento antirretroviral.

Para el diagnóstico etiológico de la fiebre sin foco aparente (**Algoritmo 1**), resulta imprescindible contar con una historia clínica detallada, una exploración física completa y unas técnicas de imagen y laboratorio microbiológico orientadas a detectar los agentes infecciosos más probables según el grado de inmunodeficiencia del enfermo y su procedencia geográfica (inmigrantes). En este sentido merece destacar el alto rendimiento diagnóstico del examen de la médula ósea en los pacientes con infección por el VIH⁴. Sin embargo, en algunos casos, si el índice de sospecha es alto y dada la elevada prevalencia en nuestro medio de *Mycobacterium tuberculosis*, a pesar de la negatividad de los estudios diagnósticos, se puede plantear un tratamiento antituberculoso de prueba y valorar la evolución del paciente⁵.

Naturalmente, como en todo caso de FOD, debe descartarse la fiebre facticia.

Algoritmo 1. Diagnóstico de la fiebre sin foco aparente en pacientes con infección por el VIH



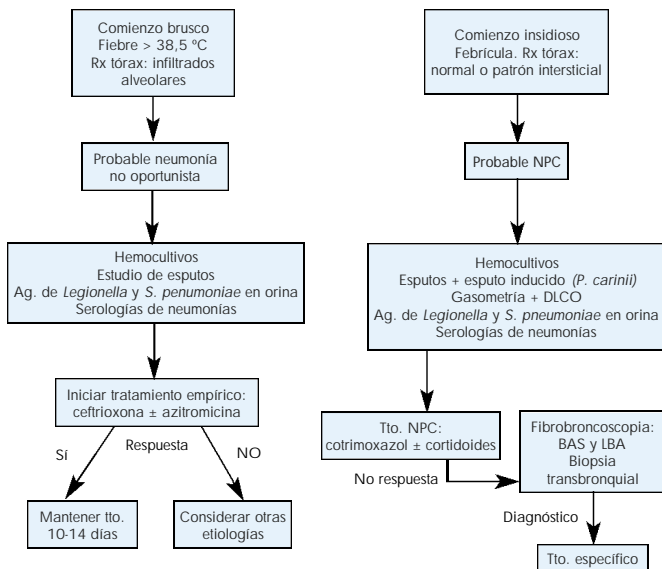
FIEBRE CON FOCO PULMONAR

Actualmente, la causa más frecuente de afectación pulmonar en los pacientes con infección por VIH son las neumonías bacterianas⁶, que si se presentan de forma recurrente, al menos dos episodios en menos de 12 meses, justifican el diagnóstico de "caso de sida". Estas neumonías están producidas habitualmente por bacterias capsuladas (*Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*), adquiridas en la comunidad, y suelen aparecer de forma precoz, sin que exista una inmunodeficiencia importante. En determinadas circunstancias, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Legionella pneumophila* pueden ser los agentes responsables. Las manifestaciones clínicas no difieren de las de los sujetos inmunocompetentes, y se caracterizan por fiebre elevada, tos, expectoración purulenta y dolor de tipo pleurítico de pocos días de evolución. El patrón radiológico más característico es el alveolar de carácter segmentario o lobar, uni o bilateral; sin embargo, pueden aparecer otras alteraciones radiológicas. Ante la sospecha de este proceso (**Algoritmo 2**) se deben obtener muestras para realizar un diagnóstico etiológico (hemocultivos, estudio de esputos, determinación de antígenos bacterianos en orina y serologías de neumonías), iniciando posteriormente tratamiento antibacteriano empírico con ceftriaxona 2 g intravenoso/día más azitromicina 500 mg/día. Si existen datos que sugieran la posibilidad de neumonía por *P. aeruginosa* (cavitación, tratamientos antibióticos previos, neutropenia, etc.), se debe utilizar cefepima en lugar de ceftriaxona⁸.

Es de destacar que, cuando el agente causante es el neumococo, la incidencia de bacteriemia en los pacientes con infección por VIH es unas 100 veces superior a la de la población general, por lo que los hemocultivos presentan una alta rentabilidad⁹.

En pacientes con drogadicción parenteral activa es preciso considerar a *Staphylococcus aureus* como posible agente etiológico e

Algoritmo 2. Fiebre y focalidad respiratoria



investigar la posibilidad de endocarditis de cavidades derechas. En este caso, el tratamiento de elección será cloxacilina intravenosa 2 g/4 h, utilizando vancomicina o teicoplanina cuando el aislado sea resistente a meticilina.

Cuando en la radiografía de tórax observamos un patrón intersticial bilateral, debemos pensar en la neumonía por *Pneumocystis carinii* (NPC) que, en los primeros años de la infección por VIH, era la causa más frecuente de afectación pulmonar en estos pacientes¹⁰. Sin embargo, desde la aplicación generalizada de la profilaxis de in-

fecciones oportunistas y los tratamientos antirretrovíricos eficaces, se ha observado un notable descenso en su frecuencia. La neumonía por *P. carinii* aparece generalmente en sujetos con menos de 200 linfocitos T CD4+/ μ l y su curso es insidioso, con escasas manifestaciones clínicas como disnea de esfuerzo, tos seca, dolor retroesternal y febrícula, que se prolongan durante días y a veces semanas sin interferir demasiado en la vida del paciente. La exploración clínica y los datos generales de laboratorio son inespecíficos; sin embargo, un aumento de la enzima deshidrogenasa láctica (LDH), junto con hipoxemia o alteraciones del gradiente alveolo-arterial de oxígeno en la gasometría arterial, orientan al diagnóstico de este proceso. La radiografía de tórax también puede ser normal y, en algunos casos, cuando el paciente ha recibido profilaxis con pentamidina en aerosol, pueden aparecer lesiones cavitadas en vértices. El diagnóstico de certeza se realizará mediante la investigación de los quistes de *P. carinii*, con tinciones de metenamina de plata o Giemsa en muestras de esputo inducido, lavado broncoalveolar (LBA) o biopsia pulmonar¹¹. El tratamiento de elección consiste en la administración oral o intravenosa, dependiendo de la gravedad del cuadro, de trimetoprim-sulfametoxazol (15-20 mg de trimetoprim/kg/día) durante 21 días. En pacientes con criterios de gravedad ($PO_2 < 70$ mmHg o gradiente a-A > 35 mmHg) se ha mostrado eficaz añadir, desde el primer día de tratamiento, corticoides en dosis decreciente durante los 21 días¹².

Cuando aparecen efectos adversos al trimetoprim-sulfametoxazol (exantema, toxicidad medular), el isetionato de pentamidina, muestra una eficacia similar al cotrimoxazol, con respuesta favorable en aproximadamente el 80% de los pacientes durante el primer episodio.

Aunque su frecuencia es menor, otros muchos microorganismos pueden causar afectación pulmonar a lo largo de la infección por VIH, como bacterias (*Mycoplasma pneumoniae*, *Nocardia* spp, *Rho-*

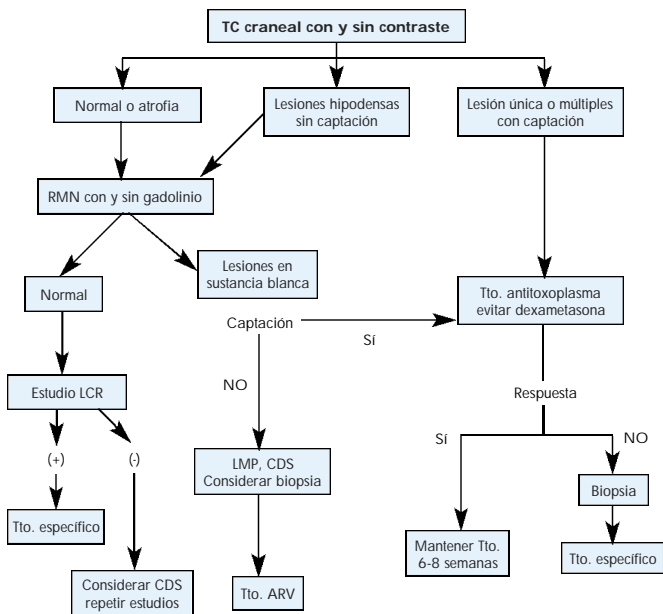
dococcus equi, etc.), micobacterias atípicas, hongos (*Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus* spp, *Candida* spp, etc.) y virus (CMV). Finalmente, no es excepcional, encontrar varios agentes juntos causantes de las manifestaciones; por ello, si la respuesta al tratamiento no es adecuada debemos investigar siempre otras posibilidades, sin olvidar que distintas neoplasias pueden producir afectación pulmonar en estos pacientes.

FIEBRE CON FOCO NEUROLÓGICO

Las manifestaciones neurológicas en pacientes con infección por el VIH pueden ser debidas a infecciones oportunistas, a neoplasias y al propio VIH. Las técnicas de imagen (TC y RMN), en las que podremos apreciar la existencia de masas cerebrales, con o sin captación de contraste, son fundamentales para plantear el diagnóstico diferencial de estos procesos (**Algoritmo 3**).

Cuando en la TC, o mejor en la RMN, encontramos una o varias lesiones con edema perilesional y captación de contraste en forma de anillo, aunque su aspecto también puede ser homogéneo, debemos pensar en la toxoplasmosis cerebral como diagnóstico más probable, ya que es la infección oportunista más frecuente a nivel del sistema nervioso central y la causa más habitual de masa intracraneal en estos pacientes¹³. Sin embargo, su incidencia ha disminuido mucho en el momento actual, gracias al tratamiento antirretrovírico eficaz y a la profilaxis realizada frente a *P. carinii*, puesto que, el cotrimoxazol también se ha mostrado útil frente a esta entidad. La toxoplasmosis cerebral aparece en sujetos con inmunodepresión avanzada, con cifras inferiores a 100 linfocitos T CD4+/ μ l en el 75% de los casos¹⁴, especialmente en aquéllos que presentaban una IgG antitoxoplasma positiva previamente, ya que se trata de la reactivación de una infección latente. Clínicamente

Algoritmo 3. Fiebre y foco neurológico



se manifiesta con fiebre y cefalea acompañados con frecuencia de defectos neurológicos focales. Cuando el edema perilesional es muy importante, el paciente presentará un cuadro estupefante que puede progresar hasta el coma.

Pero estas lesiones radiológicas no son exclusivas de toxoplasmosis y se observan también en otras entidades (linfoma cerebral primario, abscesos de diversa etiología, etc.), por lo que, ante su presencia, se aconseja instaurar un tratamiento antitoxoplasma de prueba con sulfadiazina (1g/6 h) y pirime-

tamina (50 mg/día, con una dosis de ataque de 100-200 mg) más ácido folínico (10 mg/día)¹². Si al cabo de 2 a 4 semanas no se ha obtenido respuesta favorable, se planteará la biopsia cerebral como medio para llegar al diagnóstico de certeza, mientras que si la respuesta es adecuada (disminución del tamaño y, generalmente, del número de lesiones en nuevo estudio), el tratamiento se mantiene durante 6 semanas, con profilaxis posterior con los mismos fármacos pero a mitad de dosis, diario o a días alternos¹⁵. Para pacientes que no toleran la sulfadiazina, por efectos adversos, la alternativa es la asociación de clindamicina (600 mg/6 h) y pirimetamina, añadiendo ácido folínico¹⁶. Los corticoides se deberían reservar para los casos en que las lesiones cursen con gran edema y/o efecto de masa, con clínica acompañante y peligro de enclavamiento cerebral.

Si en la RMN se observan múltiples lesiones en la sustancia blanca, la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) es la causa más probable. El virus JC, un papovavirus, es el causante de este proceso, que aparece aproximadamente en el 4% de los pacientes evolucionados. Se manifiesta con trastornos mentales y defectos focales, afasia, hemiparesia y ataxia. Las lesiones radiológicas son a veces confluentes, y se localizan fundamentalmente en las regiones occipital y parietales. La supervivencia de estos pacientes ha mejorado gracias al tratamiento antirretrovírico eficaz^{17,18}, ya que no existe un tratamiento específico adecuado frente a la LMP.

Otros muchos virus (CMV, herpes simple, herpes varicela-zóster, virus de Epstein-Barr) son capaces de producir afectación neurológica en pacientes con infección por VIH, fundamentalmente en forma de encefalitis; si bien el CMV se asocia a un cuadro muy característico de mielopatía y polirradiculopatía de evolución rápidamente progresiva, que mejora tras tratamiento con ganciclovir.

Cuando no se aprecien lesiones ocupantes de espacio desde el punto de vista radiológico, deberemos centrarnos en el estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR). Las meningitis purulentas son poco habituales, pero sí son más frecuentes las meningitis subagudas de líquido claro, producidas fundamentalmente por *Cryptococcus neoformans*. El cuadro clínico aparece, generalmente en pacientes con menos de 100 linfocitos CD4+/ μ l, como un síndrome meníngeo de larga evolución, aunque a veces los síntomas son poco evidentes. El LCR puede presentar pleocitosis mononuclear y ligero aumento de proteínas, o ser normal. El diagnóstico se confirma al identificar el parásito en LCR mediante tinción con tinta china o por detección de antígeno criptocócico, sin embargo, los niveles de antígeno criptocócico no parece que sirvan para valorar la buena respuesta al tratamiento como sucede en otro tipo de pacientes¹⁹. Dicho tratamiento consiste en la administración de anfotericina B (0,7-1 mg/kg/día por vía intravenosa), más 5-fluorocitosina (100 mg/kg/día) durante 14-21 días, seguido de fluconazol (400 mg/día oral) ocho semanas más. En caso de pronóstico inicialmente favorable, se puede considerar de inicio el tratamiento con fluconazol (400 mg/día durante diez semanas)¹². Posteriormente, se debe mantener profilaxis secundaria con fluconazol (200 mg/día) mientras persista la inmunodepresión. Otros hongos posibles causantes de meningitis en estos pacientes (*C. immitis*, *H. capsulatum*), son excepcionales en nuestro medio. No debemos olvidar, sin embargo, que *Mycobacterium tuberculosis*, cuya prevalencia es muy elevada en España, puede ser también causa de meningitis linfocitaria, con un cuadro muy similar al anteriormente descrito, aunque habitualmente los síntomas neurológicos son más evidentes con aparición, a veces, de déficits focales y crisis comiciales. En LCR suele haber hiperproteinorraquia además de pleocitosis, y se debe investigar la presencia de la micobacterias mediante tinción y cultivo en Löwenstein. Desde el punto de vista radiológico, se puede encontrar hipercaptación meníngea, sobre todo en las meninges

basales, en casi la mitad de los pacientes²⁰. El tratamiento antituberculoso suele ser efectivo.

En sujetos con serología luética positiva se debe descartar afectación neurológica, mediante estudio de anticuerpos frente a treponema en LCR, ya que la sífilis, en estos pacientes, presenta un periodo de latencia previo a la aparición de neurosífilis más corto que en la población general. En caso de positividad, es preciso instaurar un tratamiento adecuado²¹.

INFECCIÓN POR VIH Y TUBERCULOSIS

En España, la tuberculosis (TBC) es la enfermedad definitiva de vida en aproximadamente el 40% de los casos, según los datos acumulados del Plan Nacional sobre el sida, a pesar de que en los últimos años se ha observado un progresivo descenso de los casos diagnosticados²².

El riesgo de desarrollar tuberculosis para los pacientes con infección por VIH con reacción de tuberculina positiva es de 8-10% al año, frente al riesgo del 10% a lo largo de toda la vida para la población general²³. Por lo que la enfermedad tuberculosa en estos pacientes suele ser consecuencia de la reactivación de una infección latente. Sin embargo, sobre todo en áreas de baja prevalencia de infección tuberculosa, la tuberculosis activa se puede también producir por la rápida progresión de una infección de adquisición reciente²⁴. Los pacientes anérgicos pueden desarrollar tuberculosis por cualquiera de los dos mecanismos.

Las manifestaciones clínicas parecen condicionadas por el estado inmunitario de los pacientes, siendo más frecuentes las formas ex-

trapulmonares conforme la inmunodepresión va avanzando. No es raro que se presente como un cuadro febril prolongado con manifestaciones inespecíficas y, en ocasiones, datos de focalidad en algún órgano (hígado, pulmón, sistema nervioso central, ganglios linfáticos, etc.).

El diagnóstico, debido a las diversas formas de presentación de la enfermedad requiere un alto grado de sospecha. En las formas pulmonares, los patrones radiológicos pueden ser muy variados, desde radiografía de tórax normal hasta extensas afectaciones bilaterales, con una elevada frecuencia de aparición de adenopatías intratorácicas. Para conseguir identificar las micobacterias se deben investigar no sólo el esputo sino cualquier otra muestra posible (sangre, orina, líquido cefalorraquídeo, etc.), mediante tinción y cultivo en medios adecuados. En algunos casos incluso, cuando el índice de sospecha es suficientemente alto, una vez agotadas todas las exploraciones complementarias para llegar al diagnóstico etiológico, está justificado iniciar tratamiento aun cuando no se consiga aislar el microorganismo. El tratamiento se realiza, en general, con tres fármacos antituberculosos de primera línea (isoniacida, rifampicina, pirazinamida) los 2 primeros meses, preferentemente combinados en un solo comprimido para asegurar la mejor adherencia del paciente. Los 7 meses siguientes se continúa con isoniacida y rifampicina hasta completar 9 meses de tratamiento¹², ya que algunos estudios señalan que el índice de recaídas es mayor con pautas de sólo 6 meses²⁵.

Hoy en día, a la hora de tratar a estos pacientes, el principal problema que se plantea es el de las interacciones farmacológicas entre las rifamicinas y dos grupos de fármacos antirretrovíricos (inhibidores de proteasa e inhibidores de transcriptasa inversa no nucleósidos). Todos estos grupos de fármacos comparten la vía metabólica del citocromo P450, del que son sustratos, y poseen, a su vez, la capacidad de inducir o inhibir

dicho complejo enzimático, por lo que la interacción es bidireccional²⁶.

En la **Tabla 1** se refleja la conveniencia o no de la administración conjunta de estos fármacos, con las posibles modificaciones de dosis basándose en datos farmacocinéticos o en datos clínicos²⁷.

Tabla 1. Interacciones entre rifamicinas y fármacos antirretrovíricos.

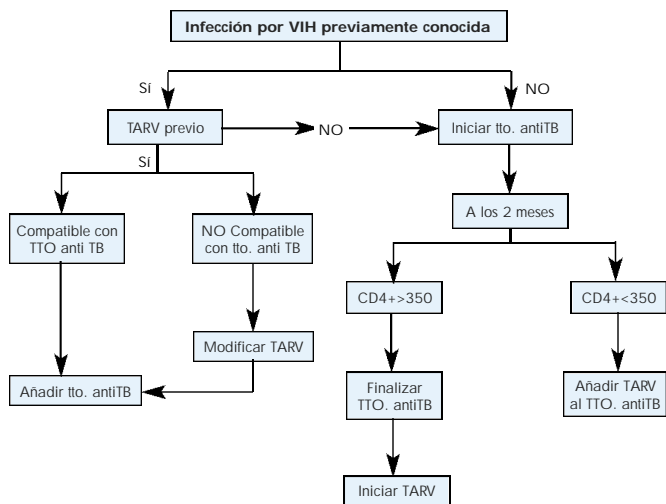
Fármaco	Uso con rifampicina	Uso con rifabutina	Comentarios
ITI análogos de nucleósidos			
Todos	Sí	Sí	Sin modificar dosis
ITI no análogos			
Nevirapina	Evitar	Sí	RF 37% NVP
Efavirenz	Sí	Sí	Con RF EFV 800 mg/día RB 450 mg/día
Inhibidores de proteasa			
Ritonavir	Sí	Evitar	Dosis habituales
Indinavir	No	Sí	RB a 150 mg/día IDV a 1.200 mg/8.h
Nelfinavir	No	Sí	RB a 150 mg/día
Lopinavir	Evitar	Sí	RB a 150 mg/2-3 días
Amprenavir	Evitar	Sí	RB a 150 mg/día
Saquinavir + ritonavir	Sí	Sí	RB a 150 mg/3 días

Otra cuestión importante es en qué momento empezar el tratamiento, puesto que las citadas interacciones farmacológicas, junto con el elevado número de comprimidos que supone tratar conjuntamente la tuberculosis y la infección por el VIH, más la suma de probables efectos adversos de los distintos fármacos, van

a dificultar el cumplimiento por parte de los pacientes. En el caso más frecuente de diagnóstico simultáneo de ambos procesos, **(Algoritmo 4)**, si el estado inmunológico del paciente lo permite, es preferible comenzar con el tratamiento antituberculoso solo, para conseguir un mejor control de la tuberculosis, añadiendo, al simplificar éste o al final del mismo el tratamiento antirretrovírico. Si se inician ambos tratamientos de forma simultánea, porque la inmunodepresión del paciente no aconseja la demora, se tendrán en cuenta las interacciones farmacológicas **(Tabla 1)**, a la hora de elegir la combinación adecuada²⁹.

Un hecho importante es que la quimioprofilaxis se ha mostrado eficaz en los pacientes con infección por VIH para prevenir

Algoritmo 4. Tratamiento de tuberculosis en paciente VIH (+)



la enfermedad tuberculosa. Se debe realizar, descartando previamente la tuberculosis activa, en: pacientes con Mantoux positivo ($5 \geq$ mm), pacientes en contacto documentado con una persona bacilífera y en pacientes anérgicos con riesgo elevado de infección latente (Mantoux previo positivo, contacto prolongado con paciente bacilífero, lesiones radiológicas antiguas sin tratamiento previo). Se realizará, en general, con isoniácida (300 mg/día) durante 6 a 12 meses, con rifampicina (600 mg/día) más pirazinamida (25 mg/kg/día) durante 2 a 3 meses, o con isoniácida y rifampicina durante 3 meses. La pauta más aconsejable en nuestro medio es la de isoniácida durante 9 meses²⁹.

Bibliografía

1. Durack DT, Street AC. Fever of unknown origin, reexamined and redefined. En Remington JS, Swartz MN, (eds). Current Clinical Topics in Infectious Diseases. Candbridge, MA, Blackwell, 1991.
2. Clotet B, Romeu J. Algoritmo diagnóstico del síndrome febril de más de 7 días sin focalidad clínica evidente. En: Gatell JM, Clotet B, Podzamczar D et al. Guía práctica del sida. Masson S.A. Barcelona, 2002, 175-176.
3. Knobel H, Supervía A, Salvadó M, et al. Fiebre de origen desconocido en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Estudio de 100 casos. Rev Clin Esp. 1996; 196:349-353.
4. Fernández-Avilés F, Ribera JM, Romeu J, et al. Utilidad del examen de la médula ósea en el diagnóstico etiológico de la fiebre prolongada en los pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Med Clin (Barc) 1999; 112:641-645.
5. Barbado FJ, Peña JM. Fiebre de origen desconocido e infección por VIH. Med Clin (Barc) 1995; 105: 615-616.
6. Wallace JM, Hansen NI, et al. Respiratory disease trends in the pulmonary complications of HIV infection study cohort. Am J Respir Crit Care Med 1997; 155:72-80.

7. CDC 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescent and adults. *MMWR* 1992; 41 (RR-17): 1-19.
8. Pachón J, Cordero E. Tratamiento de las neumonías bacterianas en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Rev Esp Quimioterapia* 1997; 10:45-50.
9. Polsky B, Gold JW, Whimbey E, et al. Bacterial pneumonia in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 1986; 104: 38-41.
10. Phair J, Muñoz A, Detels R, et al. The risk of *Pneumocystis carinii* pneumonia among men infected with human immunodeficiency virus type 1. *N Engl J Med* 1990; 322: 161-165.
11. González J, Rubio R, Antela A, et al. Neumonía por *Pneumocystis carinii* e infección por el VIH: diagnóstico y tratamiento. *Enf Infecc Microbiol Clin* 1998; 16 (supl. 1):36-44.
12. Recomendaciones del Grupo de Estudio del Sida (GESIDA)/Plan Nacional sobre el Sida. Tratamiento de las infecciones oportunistas en pacientes adultos y adolescentes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana en la era del tratamiento antirretrovírico de gran actividad. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2001; 19:376- 392.
13. Wong S, Israelki D, Remington J. AIDS-associated toxoplasmosis. En: Sande M, Volberding P (eds.). *The medical management of AIDS*. 4º ed. Philadelphia: WB Saunders 1995:460-493.
14. Porter S, Sande M. Toxoplasmosis of the central nervous system in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1992; 327: 1643-1648.
15. Podzamczar D, Miró JM, Ferrer 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 (2):89-95.
16. Katlama C, De Wit S, O'Doherty E, et al. Pyrimethamine-clindamycin versus pyrimethamine-sulfadiazine as acute and long-term therapy for toxoplasmosis encephalitis in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1996; 22: 268-275.
17. Miralles P, Berenguer J, García de Viedma D, et al. Treatment of AIDS-associated progressive multifocal leukoencephalopathy with highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 1998; 12:2467-2472.

18. Cinque P, Casari S, Bertilli D. Progressive multifocal leukoencephalopathy, HIV, and highly active antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 1998;339:848-849.
19. Berenguer J, Blázquez R, Ocaña I, et al. Avances en el diagnóstico y tratamiento de las infecciones oportunistas en pacientes con infección por el VIH. Infecciones por Candida y criptococo. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1998; 16 (Supl 1):29-35.
20. Moreno S. Afectación del sistema nervioso central por *Mycobacterium tuberculosis*. En: Podzamczar D, Graus F, Clotet B, Portegies P, eds. *Sistema nervioso y SIDA*. Barcelona: Prous S.A., 1995:79-92.
21. Arrizabalaga J, Landa MA. Otras infecciones del sistema nervioso en pacientes infectados por el VIH. En: Podzamczar D, Graus F, Clotet B, Portegies P, eds. *Sistema nervioso y SIDA*. Barcelona: Prous S.A., 1995: 147-160.
22. Plan Nacional sobre el Sida. Ministerio de Sanidad y Consumo. Casos de sida notificados a 30 de Junio de 2003. Casos de sida en adultos y adolescentes. Enfermedades indicativas de sida referidas en la notificación. Disponible en: <http://www.msc.es/sida/epidemiologia/home.htm>.
23. Selwyn P, Hartel D, Lewis VA, et al. A prospective study of the risk of tuberculosis among intravenous drug users with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1989;320:545-550.
24. Hamburg M, Frieden T. Tuberculosis transmission in the 1990's. *N Engl J Med* 1994;330: 1750-1757.
25. EL-Sadr WM, Perlman DC, Denning E, et al. A Review of Efficacy Studies of 6-Month Short-Course Therapy for Tuberculosis among Patients Infected with Human Immunodeficiency Virus: Differences in Study Outcomes. *Clin Infect Dis* 2001; 32:623-632.
26. Burman WJ, Gallicano K, Peloquin C. Therapeutic implications of drug interactions in the treatment of HIV-related tuberculosis. *Clin Infect Dis* 1999;28: 419-430.
27. Centres for Disease Control and Prevention. Update guidelines for the use of rifabutin or rifampin for the treatment and prevention of tuberculosis among HIV-infected patients taking protease inhibitors or non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Morb Mortal Wkly Rep* 2000; 49: 185-189.
28. López-Aldeguer J, González-García J, Suárez-Lozano I, et al. Tratamiento de la infección por VIH en el paciente con comorbilidad. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002;20 (Supl.2): 10-18.

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