

# Infecciones por micobacterias en pacientes con sida

Javier Martínez  
Lacasa<sup>1</sup>  
Ezequiel Consiglio<sup>2</sup>  
Daniel Podzamczar<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Medicina  
Interna  
Hospital Mutua  
de Terrassa  
Terrassa. Barcelona  
<sup>2</sup>Servicio  
Enfermedades  
Infecciosas  
Hospital de Bellvitge  
L'Hospitalet de LL.  
Barcelona

## Introducción

La inmunodepresión severa que padecen las personas infectadas por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) en fases avanzadas de la enfermedad favorecen la aparición de diversas patologías oportunistas. Así, las infecciones causadas por micobacterias ocupan un lugar relevante dentro de las complicaciones de los pacientes con SIDA<sup>1</sup>. La tuberculosis (TBC) se ha convertido en un problema de salud pública a nivel mundial por el notable aumento de su incidencia, por la posibilidad de contagio de pacientes VIH-positivo al resto de la población, y por la aparición cada vez más frecuente de cepas de *Mycobacterium tuberculosis* (MT) multirresistentes<sup>2</sup>. Las micobacterias atípicas, principalmente *M. avium-intracellulare* (MAC), contribuyen de forma importante a la morbilidad y mortalidad de los pacientes con SIDA en estadios avanzados<sup>3</sup>.

En este capítulo abordaremos los aspectos epidemiológicos, clínicos, microbiológicos y terapéuticos más importantes de las infecciones causadas por micobacterias en pacientes infectados por el VIH.

## Tuberculosis

### Epidemiología

En la actualidad la infección por el VIH es el principal factor de riesgo de desarrollo de TBC activa y en consecuencia, la epidemia de SIDA ha tenido un notable impacto sobre la incidencia mundial de TBC. Según estimaciones de la OMS del año 2000, alrededor de 5,6 millones de personas estarían coinfectados por el VIH y el MT. En EEUU y Europa occidental la tendencia a la disminución progresiva de la incidencia de TBC observada en las últimas décadas, se ha visto bruscamente invertida a partir de 1985-1986 a expensas de las infecciones producidas principalmente

en personas VIH seropositivas, sumado a un deterioro del sistema de control global de esta enfermedad. En New York, la TBC aumentó un 80%, de 19.9 a 36 por 100.000 habitantes. En algunos barrios de New York o Barcelona, por citar dos ciudades del denominado mundo desarrollado, la incidencia se acerca a 200-300 por 100.000, cifras similares a ciudades de Africa<sup>4</sup>, continente deprimido económicamente. Sin embargo, recientemente en algunos países como EEUU se ha comunicado un descenso en la incidencia de nuevos casos tuberculosis con una cifra de 7.4 casos por 100.000 habitantes en 1997<sup>5</sup>. Este cambio de escenario se produjo merced a la mejora de la aplicación de los programas de control global de la enfermedad y de tratamiento directamente observado (TDO), que incluso ha permitido controlar los brotes de tuberculosis multirresistentes, evidenciando un éxito de la supervisión del tratamiento.

En España, la TBC es la infección oportunista más frecuente en pacientes infectados por el VIH, con un 30-40%<sup>4</sup>, mientras que en países como Argentina alcanzó el 20%-40%, según las series.

### Relación entre VIH y *Mycobacterium tuberculosis*. COPATOGENICIDAD

Tanto *Mycobacterium tuberculosis* (MT) como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) son microorganismos intracelulares que interactúan entre ellos. Se sabe, desde los primeros estudios realizados, que la infección por el VIH aumenta el riesgo de padecer tuberculosis y que influye en la presentación clínica y la respuesta terapéutica respecto a la población general no infectada por el VIH. Recientemente se ha demostrado que la respuesta inmune del huésped a la tuberculosis provoca un aumento de la replicación viral y que puede acelerar el curso natural de la infección por el VIH<sup>6</sup>.

La interacción entre ambos patógenos parece que se lleva a cabo a nivel de los macrófagos que actúan

Correspondencia:  
Dr. Javier Martínez Lacasa  
Unidad de Enf. Infecciosas  
H. Mutua de Terrassa  
Pl. Dr. Robert, 5  
Terrassa

presentando los antígenos de la micobacterias a las células CD4 específicas que reconocen dichos antígenos. Esta presentación entre macrófagos y células CD4 ocasiona la liberación por parte de las últimas de interferón gamma, una citoquina que actúa estimulando la capacidad de los macrófagos para neutralizar y englobar a las micobacterias. En estudios in vitro se ha demostrado que estos macrófagos activados son los que liberan otras citoquinas como el TNF (factor de necrosis tisular) o la interleukina 1 (IL-1) que a su vez provocan un aumento de la replicación viral a nivel de los monocitos infectados por el virus<sup>7,8</sup>.

Desde el punto de vista clínico sabemos que la enfermedad tuberculosa en un paciente infectado por el VIH supone un peor pronóstico de cara a su supervivencia y al desarrollo de SIDA, especialmente si existe una inmunodepresión severa. Los estudios llevados a cabo en Estados Unidos y otros países han mostrado que el riesgo de muerte a un año en pacientes infectados por el VIH que presentan tuberculosis se acerca al 20-30% sin que existan diferencias entre países desarrollados o en vías de desarrollo. Además el riesgo de muerte en el colectivo de pacientes infectados por el VIH con tuberculosis es cuatro veces superior al de la población general no infectada, siendo la causa de muerte en el periodo inicial la propia tuberculosis mientras que en fases subsiguientes tiene que ver con la progresión de la infección por el VIH y el desarrollo de infecciones oportunistas<sup>9</sup>.

También se ha observado que el tratamiento correcto de la tuberculosis reduce los niveles de carga viral plasmática de VIH, demostrando que la curación de la enfermedad tuberculosa tiene repercusión en la progresión de la infección por el VIH<sup>9</sup>.

El VIH también modificó de forma dramática la historia natural y las manifestaciones clínicas y radiológicas de la TBC. En la época anterior al tratamiento antirretroviral altamente efectivo, mientras que en la población general con PPD+ la probabilidad de reactivación era de 5% a 8% durante el resto de la vida, en personas VIH positivas esta probabilidad era de 7% a 10% anual, y de hasta un 60% acumulado. Asimismo, la probabilidad de desarrollar una TBC a partir de una infección reciente pasó de un 5% en los dos años siguientes, al 37% en 6 meses.

En cuanto a la presentación clínico-radiológica, en pacientes con recuentos bajos de linfocitos CD4 las formas extrapulmonares y diseminadas de TBC son muy frecuentes, de manera que las imágenes típicas de infiltrados cavitados en lóbulos superiores dejan

lugar a la aparición de infiltrados intersticiales difusos o incluso Rx de tórax normales<sup>10</sup>.

### Manifestaciones clínicas

Tal como hemos comentado antes las manifestaciones clínicas de la TBC en los pacientes infectados por el VIH se caracterizan por una alta prevalencia de formas extrapulmonares y diseminadas.

La forma clínico-radiológica de presentación dependerá en gran medida de la situación inmunológica del paciente. Así, un individuo VIH-positivo con un recuento de linfocitos CD4 superior a 500 o 600/mm<sup>3</sup> suele presentar una forma de TBC pulmonar "típica", tanto desde el punto de vista de su sintomatología como de las imágenes radiológicas, con infiltrados cavitados en lóbulos superiores. En pacientes con un recuento de linfocitos CD4 por debajo de 350/mm<sup>3</sup> la TBC ganglionar, con compromiso pulmonar o sin él, es muy frecuente, con adenopatías palpables y accesibles a la punción o biopsia, en territorios cervical, supraclavicular o axilar. En pacientes con CD4 < 200/mm<sup>3</sup>, el patrón de presentación habitual es el de un síndrome febril sin focalidad aparente con frecuente presencia de adenopatías mediastínicas visibles en la Rx de tórax, en una gammagrafía con *Ga*<sup>67</sup> o en una tomografía computarizada<sup>10,11</sup>. En estos pacientes la Rx de tórax puede mostrar un patrón miliar, infiltrados intersticiales bilaterales, en ocasiones algún infiltrado más localizado o puede ser también normal. La aparición de cavitaciones, sobre todo en los lóbulos superiores, es muy infrecuente y debe hacer sospechar la presencia de otros patógenos como *M. kansasii*, *Nocardia asteroides*, *Rhodococcus equi* o incluso *Pneumocystis carinii*. A pesar de las características radiológicas mencionadas, el bacilo de Koch suele aislarse del esputo de estos pacientes y por lo tanto es muy importante mantener un elevado índice de sospecha de TBC en pacientes inmunodeprimidos con fiebre y sin foco aplicando las medidas de aislamiento respiratorio lo antes posible.

Cabe destacar que las formas extrapulmonares, especialmente la TBC ganglionar constituyen la segunda localización en frecuencia y, en ocasiones, puede asociarse a TBC pulmonar. Además puede observarse afectación del sistema nervioso central, el tubo digestivo (Figura 1), el hígado y/o el bazo, siendo más raras otras localizaciones como la TBC ósea, cutánea, renal o pericárdica. Las formas meníngeas se presentan en alrededor de 5% a 10% de pacientes VIH-positivos con TBC. Las características clínicas y del LCR así como la respuesta al tratamiento,

son similares a las del resto de los pacientes aunque algunos autores hallaron una frecuencia mayor de tuberculomas<sup>12</sup>.

### Diagnóstico

La Rx de tórax es útil para el diagnóstico sólo en algunos casos. De todas maneras, la visualización de adenopatías paratraqueales o mediastínicas en la Rx o en una TAC (tomografía axial computerizada) apoya el diagnóstico de TBC en un contexto clínico adecuado. En nuestra experiencia<sup>13</sup>, la gammagrafía con  $Ga^{67}$  permite diagnosticar la presencia de adenopatías intratorácicas e iniciar un tratamiento específico empírico en pacientes con fiebre sin foco mientras se espera la confirmación diagnóstica mediante los cultivos. En el caso de las adenopatías periféricas fácilmente palpables, la punción percutánea con tinción de Ziehl-Neelsen y cultivo del material obtenido es la prueba diagnóstica indicada. En pacientes con adenomegalias poco palpables el aumento de captación con el  $Ga^{67}$  permite la identificación de los ganglios más adecuados para la biopsia.

La utilidad de la prueba de la tuberculina es relativa ya que puede ser negativa (< 5 mm de induración) en un gran número de pacientes con recuentos de linfocitos CD4 por debajo de 200/mm<sup>3</sup>, anérgicos como consecuencia de la inmunodepresión severa que presentan.

Al igual que en personas sin infección por el VIH el diagnóstico de confirmación de la TBC se hace mediante la visualización (Figura 2) y el aislamiento del MT. Aunque los datos sobre la sensibilidad de la baciloscopia y del cultivo de muestras de esputo difieren según las series, las muestras respiratorias obtenidas a través de esputos espontáneos o inducidos, broncoscopia o jugos gástricos suelen ser diagnosticadas en un porcentaje importante de casos, incluso en pacientes severamente inmunodeprimidos sin clara afectación pulmonar.

Dada la gran frecuencia de formas diseminadas de TBC en pacientes con fiebre sin foco es conveniente la realización sistemática de cultivos para micobacterias en la sangre y la orina. En caso de que se practique un aspirado medular como parte del estudio del síndrome febril, es importante el envío de muestras para cultivo de micobacterias. La biopsia hepática puede contribuir al diagnóstico en pacientes seleccionados.

El empleo de los métodos radiométricos de cultivo (BACTEC), el uso de sondas de DNA para la identificación de *M. tuberculosis* y más recientemente la

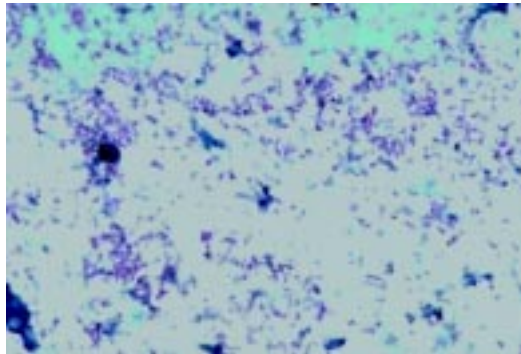


Figura 1.  
Tinción de Ziehl-Nielsen  
positiva para báculos  
ácido-alcohol resistente

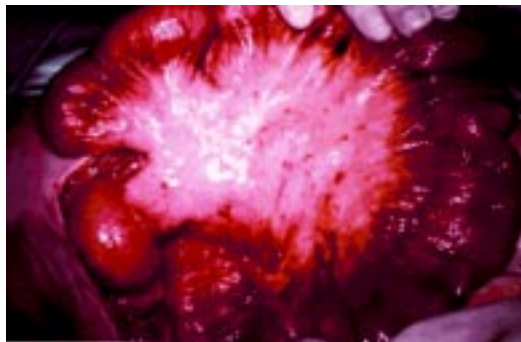


Figura 2.  
Tuberculosis intestinal  
y peritoneal

aplicación de PCR (*protein chain reaction*), permiten acortar el plazo para el diagnóstico a 7-10 días<sup>14</sup>.

### Tratamiento de la TBC en pacientes infectados por el VIH

La respuesta al tratamiento de los pacientes infectados por el VIH con TBC es buena en la gran mayoría de los casos, aunque ésta depende directamente de la adherencia a las pautas establecidas.

En áreas con baja incidencia de MT resistente, el añadir una cuarta droga, como etambutol, al triple tratamiento con isoniacida, rifampicina y pirazinamida, no mejora la eficacia del mismo y sólo estaría indicado en zonas geográficas con más de 4% de resistencia primaria a la isoniacida o sospecha de cepas resistentes (fracasos de tratamientos previos, contactos cerrados con casos en que se ha documentado resistencia a algún fármaco, antecedentes de quimioprofilaxis previa, etc.)<sup>15</sup>.

Es mejor que se administre el tratamiento en formas comerciales que contengan los tres fármacos en el mismo comprimido si es posible. Además resulta conveniente asociar vitamina B6 (25-50 mg/día) sobre

Tabla 1.  
Guías del CDC para el  
tratamiento de la TBC  
en pacientes infectados  
por el VIH que toman IP.  
Posibles alternativas.

<p><b>Opción 1: Discontinuación del IP durante 6-9 meses.</b> Parar el IP. Administrar el tratamiento antituberculoso estándar durante 6-9 meses. Restaurar el IP después de haber completado el tratamiento de la TBC.</p>
<p><b>Opción 2: Discontinuación del IP durante 2 meses.</b> (Siempre que MT sea sensible a isoniacida y etambutol.) Parar el IP. Administrar 4 drogas durante 2 meses como tratamiento intensivo de la TBC asociando isoniacida, rifampicina, pirazinamida y etambutol. Restaurar el IP después de los dos meses. Continuar el tratamiento de la TBC con isoniacida (5 mg/kg) y etambutol (25 mg/kg) diario o bien isoniacida (15 mg/kg) y etambutol (50 mg/kg) dos veces por semana durante 15 meses</p>
<p><b>Opción 3: Co-Administración de Indinavir o Nelfinavir con Rifabutina*.</b> (No recomendado en el caso de ritonavir y saquinavir). Asegurar que el paciente toma 800 mg/8 horas de indinavir y Nelfinavir 750 mg/8 horas. Substituir rifampicina por rifabutina (150mg/día), y tratar 9 meses con un régimen de 4 drogas. Monitorizar los niveles de rifabutina si es posible.</p>

\*Posiblemente también con amprenavir (1200 mg/12h)  
IP: Inhibidos de la proteasa

todo en pacientes desnutridos, con neuropatía, o en aquellos que tengan antecedentes de abuso de alcohol.

Existen varias opciones a la hora de plantear el tratamiento de los pacientes infectados por el VIH con tuberculosis (Tabla 1). La complejidad de la decisión en cada momento implica analizar previamente algunos aspectos concretos que pasamos a desarrollar:

#### *Respuesta al tratamiento de la tuberculosis en pacientes infectados por el VIH*

La respuesta inicial de la tuberculosis, referida al momento en que los esputos se hacen negativos con el tratamiento, parece ser similar en pacientes con o sin infección por el VIH tratados con la misma pauta antituberculosa. Sin embargo, la tasa de recaídas entre ambos grupos después de un tratamiento similar en composición, cumplimiento y duración parece ser diferente.

Los CDC (*Center for Diseases Control*) recomiendan la pauta de seis meses en pacientes con tuberculosis y coinfectados por el VIH, siempre que no exista resistencia a ninguno de los fármacos; si bien sugiere fuertemente la prolongación del tratamiento en pacientes con retraso microbiológico o con lenta respuesta clínica. Otros autores han abogado claramente por la prolongación del tratamiento al menos hasta los 9 meses para garantizar una óptima tasa de curaciones en estos pacientes<sup>16</sup>.

De los estudios realizados hasta el momento que evalúan las tasas de recaídas en pacientes que reciben la pauta corta de 6 meses, mientras tres de estos estudios encuentran una tasa de recaídas aceptables (inferiores a 5,5%), los dos restantes encontraron tasas elevadas que llegaron hasta 9%. En el último estudio llevado a cabo en Zaire comparativo entre población infectada por el VIH y no infectada, la tasa de recaídas fue del doble en el primer grupo (aunque no se descartó la posibilidad de reinfección).<sup>17</sup>

Con los datos actuales no parece existir una recomendación clara respecto de la duración del tratamiento; opinión compartida por los CDC. Los expertos parecen aceptar la pauta de 6 meses si el paciente puede ser controlado mediante TDO, demostrándose la total sensibilidad de la cepa de MT a todos los fármacos, y frente a una correcta evolución clínica y pronta negativización microbiológica, hechos que permitan prever una buena respuesta al tratamiento. Por último, si bien no existen datos contrastados, una severa inmunodepresión haría aconsejable alargar el tratamiento.

En la Tabla 2 se especifican las recomendaciones de la *American Thoracic Society* en 1994 respecto a las dosis y las pautas de tratamiento. A partir de la introducción del tratamiento antirretroviral altamente efectivo las interacciones farmacológicas empezaron a adquirir gran relevancia, como se discutirá más adelante.

Como ya se mencionara, las recomendaciones de los CDC hacen hincapié en el nivel de alerta sobre los factores relacionados con una mala respuesta al tratamiento a la hora de definir la duración de un tratamiento. Los principales factores relacionados con una mala respuesta al tratamiento de una pauta corta son: una mala adherencia al tratamiento, la falta de negativización de los cultivos a los 2-3 meses y una falta de respuesta clínica. También se han descrito como causas de fallo terapéutico la malabsorción de las drogas, y algunas interacciones medicamentosas<sup>16,18</sup>.

Se tiende, en países de alta prevalencia, a considerar pautas de tratamiento de 6 a 9 meses, siendo

<b>Pauta</b>	Isoniacida + Rifampicina + Pirazinamida + Etambutol durante 2 meses, después Isoniacida + Rifampicina durante 4 meses.			
<b>Comentarios</b>	Etambutol puede obviarse: <ul style="list-style-type: none"> <li>- si la tasa de resistencia primaria a INH es inferior al &lt;4% or</li> <li>- en cuanto se conoce la sensibilidad de la cepa de MT y se confirma que es sensible a los tres fármacos principales.</li> </ul> Misma pauta en pacientes VIH positivos y negativos Misma pauta en niños. El tratamiento de la tuberculosis extrapulmonar debe alargarse al menos a 9 meses. Si la pirazinamida no puede usarse, usar INH + RIF (+ EMB) durante 9 meses.			
<b>Dosis en adultos</b>	<b>Diario</b>	<b>Dos veces por semana</b>		
	<b>Dosis</b>	<b>No exceder</b>	<b>Dosis</b>	<b>No exceder</b>
Isoniacida	5mg/kg	300mg	15mg/kg	900mg
Rifampina	10mg/kg	600mg	10mg/kg	600mg
Pirazinamida	15-30mg/kg	2g	50-70mg/kg	4g
Etambutol	15-25mg/kg	—	50mg/kg	—

*Tabla 2. Recomendaciones de la American Thoracic Society (1994) en el tratamiento de la tuberculosis pulmonar con pautas cortas*

esta última opción la más frecuente, con cuatro drogas durante dos meses, seguidos de siete meses con dos drogas, en caso de poder utilizar rifampicina desde el inicio y considerando una prevalencia de resistencia primaria a isoniacida de más de 4%.

#### *Reacción paradójica de la tuberculosis al inicio del tratamiento y su relación con el comienzo del tratamiento antirretroviral*

La exacerbación de los síntomas de la tuberculosis después del inicio del tratamiento antituberculoso se conoce como reacción paradójica. La misma se ha descrito como una manifestación rara que obedece a una respuesta tardía de hipersensibilidad a los antígenos de MT favorecido en parte por la mejoría inmunológica del huésped al tratar la tuberculosis, pero también por la masiva liberación de antígeno derivada de la acción bactericida del tratamiento<sup>19,20</sup>. Se ha observado un aumento de la incidencia de esta reacción paradójica en pacientes infectados por el VIH tratados por tuberculosis. Este aumento está directamente asociado con el inicio del tratamiento antirretroviral altamente efectivo (HAART). Al respecto, Narita M *et al.*<sup>21</sup> publican su experiencia comparando la incidencia de reacción paradójica en una población de 33 pacientes infectados por el VIH que iniciaron concomitantemente tratamiento antirretroviral (36%) respecto de un grupo de 55 pacientes sin infección por el VIH (2%) y un grupo histórico de 28 pacientes VIH positivos que no recibieron tratamiento antirretroviral mientras trataron su tuberculosis (7%). La incidencia tan elevada se relacionó sobre todo con el gran descenso de la carga viral y la elevación de la cifra de linfocitos CD4 por encima de 200 células/mL. Estos datos permiten inferir que el tratamiento tuberculostático parece mejorar la inmunidad de los

pacientes de forma independiente, expresado en una incidencia elevada de reacción paradójica. Un efecto similar se ha observado en pacientes infectados por el VIH con tuberculosis pulmonar en que el PPD resultó negativo<sup>21</sup>. En un 86% de casos en que se repitió el PPD entre 3-6 meses después de iniciar HAART la reacción tuberculínica se hizo positiva. Ello abre una nueva perspectiva en el estudio de contactos y posibles infectados no enfermos de tuberculosis, en los cuales se recomienda repetir el PPD después de iniciar el tratamiento antirretroviral<sup>21</sup>.

#### *Tratamiento de la tuberculosis en pacientes VIH positivos que reciben tratamiento antirretroviral*

Las interacciones farmacológicas entre las rifamicinas y los diferentes antirretrovirales han condicionado las diferentes pautas u opciones del tratamiento de la tuberculosis. Tanto los diferentes inhibidores de la proteasa (IP) -ritonavir, indinavir, saquinavir y amprenavir-, como los inhibidores de la transcriptasa inversa no-nucleósidos (ITINN) - efavirenz, nevirapina y delavirdina-, interactúan con las diferentes rifamicinas (rifampicina, rifabutina y rifapentina) a través de un mecanismo de inducción o inhibición del citocromo CYP450, a nivel hepático.

La rifampicina es un potente inductor del citocromo CYP450. Por consiguiente, su utilización conjunta con los inhibidores de la proteasa provoca una disminución de la concentración de estos últimos. La rifabutina, por el contrario, es un inductor mucho menos potente, lo cual sienta las bases para su uso compatible con algunos IP, como indinavir.

Por el contrario, todos los IP comercializados hasta el momento actúan como inhibidores del citocromo

**Tabla 3.**  
Efecto de la administración conjunta de rifampicina y rifabutina con los diferentes inhibidores de la proteasa (Ips). Concentración expresada como area bajo la curva para cada fármaco

IP (Autor base estudio)	Rifampicina (RIF)		Rifabutina (RB)	
	Efecto de RIF en RIB	Efecto de IP en IP	Efecto de RIB en IP en RIF	Efecto de IP en RIB
Saquinavir (gel duro) Sahai <i>et al.</i> 1996	80% descenso	Sin datos	45% descenso	Sin datos
Ritonavir Cato <i>et al.</i> 1996 Abbot Laboratories, 1997	35% descenso	Indiferente	Sin datos	293% aumento
Indinavir Indinavir (MK 639) Pharmacokinetic Study Group, 1996	92% descenso	Sin datos	34% descenso	173% aumento
Nelfinavir Kerr <i>et al.</i> 1997	82% descenso	Sin datos	32% descenso	200% aumento
Amprenavir Polk <i>et al.</i> 1998 Sadler <i>et al.</i> , 1998	81% descenso	Indiferente	14% descenso	200% aumento

\*Cuando no se cuantifica la variación(aumento o descenso es por falta de datos fiables).

**Tabla 4.**  
Efecto de la administración conjunta de rifampicina y rifabutina con los diferentes no análogos de nucleósido inhibidores de la transcriptasa inversa (NNITRs). Concentración expresada como area bajo la curva para cada fármaco

NNITR (autor base estudio)	Rifampin (RIF)		Rifabutin (RB)	
	Efecto de RF en NNITR	Efecto de NNITR en RIF	Efecto de RB en NNITR	Efecto de NNITR en RB
Nevirapina Roxane Laboratories, 1997	37% descenso	Indiferente	16% descenso	Descenso
Delavirdine Borin <i>et al.</i> 1997 Borin <i>et al.</i> 1997 Cox <i>et al.</i> 1998	96% descenso	Indiferente	80% descenso	342% Aumento
Efavirenz Benedek <i>et al.</i> 1998	13% descenso	Indiferente	Descenso	Descenso

\*Cuando no se cuantifica la variación (aumento o descenso) es por falta de datos fiables.

CYP450 siendo ritonavir, amprenavir, indinavir y nelfinavir los más potentes en orden decreciente. La asociación de estos fármacos con rifabutina ocasiona aumentos considerables en la concentración de esta última. En la Tabla 3 puede observarse las interacciones farmacológicas entre los IP y las rifamicinas<sup>22</sup>.

Respecto de los ITINN, éstos actúan de manera diversa. Mientras nevirapina es inductor, delavirdina resulta un inhibidor, y efavirenz se comporta como inductor y como inhibidor<sup>23</sup>. Los estudios que analizan las interacciones las rifamicinas con los ITINN se resumen en la Tabla 4.

Finalmente no parecen existir interacciones entre las diferentes rifamicinas y los análogos de nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa (zidovudina, didanosina, lamivudina, zalcitabina estavudina y abacavir) ya que su metabolización no se produce a

través del citocromo CYP450. Aunque puedan existir pequeñas interacciones, como entre zidovudina y rifampicina con un descenso de la concentración de la primera, éstas no tienen repercusiones clínicas.

#### *Pautas de tratamiento de la tuberculosis en asociación con el tratamiento antirretroviral altamente efectivo*

Las actuales recomendaciones a cargo de los distintos paneles de expertos, consideran como tratamiento antirretroviral de inicio la asociación de dos análogos de nucleósidos y de un IP o bien un ITRNN. Como ya hemos visto, las interacciones entre los tratamientos tuberculostático y antirretroviral, pueden ser muy importantes debido al complejo perfil farmacocinético provocado por una misma vía metabólica (citocromo CYP450). Así, en caso de tener que mantener o iniciar tratamiento antirretroviral junto con las pautas estandarizadas de tratamiento

tuberculostático, la rifampicina, debido a su gran potencia inductora, no sería la más adecuada en las pautas de tratamiento de la tuberculosis. Su sustitución por la rifabutina, en dosis de 150 mg/día, permitiría la utilización de indinavir.

Recientemente, no obstante, se ha estudiado la asociación de rifampicina con efavirenz en el tratamiento de la tuberculosis, en que la asociación de rifampicina a dosis convencionales y efavirenz a dosis aumentadas de 800 mg/día podría resultar eficaz y bien tolerado en el tratamiento de la tuberculosis. Asimismo, un grupo español ha comunicado su experiencia en pacientes que recibieron rifampicina y ritonavir en dosis habituales observando que los niveles de ambos fármacos fueron correctos aunque con una tolerancia regular (aceptado para su presentación en la Conferencia Internacional de Durban, 2000).

Rifapentina es un fármaco del que tenemos poca experiencia en el tratamiento de la tuberculosis en pacientes infectados por el VIH y, por consiguiente, faltan datos respecto a su efectividad.

De todos modos, basándonos en un enfoque desde el tratamiento tuberculostático, proponemos la siguiente secuencia de análisis complementada con los datos de la Tabla 5 sobre combinaciones.

#### *Regímenes basados en la utilización de rifabutina*

Hasta la actualidad parece la alternativa más válida en el tratamiento de la tuberculosis en pacientes que ya están tomando antirretrovirales con buena respuesta.

Existen actualmente tres grandes estudios que comparan la efectividad de rifabutina respecto de rifampicina utilizando dosis de rifabutina de 150 mg y de 300 mg sin encontrar diferencias en la negativización de los esputos a los dos meses de tratamiento.

En un estudio realizado en el estado de Florida (EE.UU.)<sup>24</sup> se analizó la experiencia de 30 pacientes tratados con cuatro fármacos incluyendo rifabutina a dosis de 150 mg/día (asociados a IP) durante 1 mes, seguido de una pauta intermitente dos veces a la semana de rifabutina 300 mg/día. Este estudio mostró buena tolerancia y una negativización de esputo superior a 80% a los dos meses.

Con todos estos datos, si bien los CDC recomendaban hasta 1998 la utilización prioritaria de rifampicina en las pautas de tratamiento de la tuberculosis en pacientes infectados por el VIH, a partir de 1998 se recomienda la utilización de rifabutina como fármaco recomendado cuando se asocia tratamiento con IP o ITINNs. La dosis utilizada habitualmente con

los IP es de 150 mg/día si ésta se utiliza de forma diaria y de 300 mg si la pauta es de dos días por semana. Si la rifabutina se utiliza concomitantemente con efavirenz las dosis de la primera se aumentarán hasta 450 mg/día tanto en la pauta diaria como en la de dos veces por semana<sup>25,26</sup>.

Un problema añadido a este esquema es la reciente dificultad para disponer de rifabutina que, al parecer, puede prolongarse en nuestro país.

#### *Regímenes que no incluyen ninguna rifamicina*

En pacientes que toman IP o ITINN con buena respuesta clínica y que por algún motivo no pueden recibir rifamicinas (resistencia documentada, alergia, intolerancia digestiva) se ha planteado la posibilidad de un régimen alternativo incluyendo 4 fármacos: estreptomina, isoniacida, pirazinamida y etambutol. Los estudios llevados a cabo con pautas que no incluyen rifampicina han demostrado claramente que existe una tasa elevada de recaídas. Por consiguiente debe añadirse estreptomina en la pauta inicial. Las recomendaciones de los expertos y del CDC son, por tanto, la utilización de al menos 2 meses de estreptomina intramuscular en días alternos o continuado (la tolerancia suele ser peor) con una duración mínima del tratamiento de 9 meses<sup>27</sup>.

#### *Regímenes que incluyen rifampicina*

La utilización de las pautas que incluyen rifampicina y que corresponden por tanto a las pautas clásicas del tratamiento de la tuberculosis deben hacer modificar la orientación del tratamiento antirretroviral.

Hasta hacer pocas semanas dicha pauta se consideraba apropiada en pacientes que no recibían IP o ITINN por las causas que fueren. En algunos pacientes con recuentos elevados de linfocitos CD4 y/o cargas virales bajas podía plantearse el tratamiento con dos o tres análogos de los nucleósidos (ITIAN) o aún diferir el tratamiento antirretroviral al menos los primeros dos meses durante el tratamiento de inducción de la tuberculosis y plantear el inicio del tratamiento antirretroviral posteriormente. No obstante, teniendo en cuenta que la tuberculosis constituye una manifestación de SIDA y que existe un efecto potenciador entre MT y el VIH la opción de esperar parece la menos atractiva<sup>28</sup>.

Muy recientemente y sobre todo ante la falta de rifabutina en algunos países como España y la perspectiva de su posible retirada del mercado (no totalmente confirmado todavía), algunos expertos han comunicado experiencias que permiten suponer que la asociación de rifampicina con algunos IPs o ITINNs

Tabla 5.  
Pautas recomendadas en el tratamiento de la tuberculosis que combinan rifampicina con el tratamiento antirretroviral

Combinaciones seguras	
Todos los AN	<b>ITIANs</b> Asociar rifampicina 600mg/día
Indinavir 1200 mg cada 8 h. Nelfinavir 750 - 1000 mg cada 8 h. Amprenavir 1200 mg cada 12 h. Saquinavir gel blando 1200 mg cada 8 h	<b>IPs</b> Asociar rifabutin 150mg/día o 300mg dos veces por semana* Asociar rifabutin 150mg/día o 300mg dos veces por semana* Asociar rifabutin 150mg/día o 300mg dos veces por semana* Asociar rifabutin 150mg/día o 300mg dos veces por semana*
Nevirapina 200 mg cada 12 h. Efavirenz 600-800 mg cada 24 h.	<b>ITINNs</b> Asociar rifabutin 300 mg/día o 300mg dos veces por semana* Asociar rifabutin 450-600 mg/día o 600mg dos veces por semana*
<b>Fármacos contraindicados con rifabutin o rifampicina</b>	
Ritonavir** Saquinavir cápsulas de gel duro (Invirase) Delavirdine	

\*No se sabe con seguridad si la dosis de rifabutin debe variarse

\*\*Algunos autores españoles han demostrado que puede asociarse

podría ser segura en el tratamiento de la tuberculosis. Antes se ha comentado que la asociación de efavirenz a dosis de 800 mg/día y rifampicina mantenía un correcto perfil farmacológico para ambas drogas; o que la asociación de ritonavir y rifampicina a las dosis normales de ambas, no parecían alterar la efectividad del tratamiento.

Si bien estos datos necesitan más confirmación, el problema de la falta de rifabutin ha hecho reflexionar en nuestro país a un grupo de expertos que en el mes de mayo de 2000 han sugerido en la revista online AIDS Cyber 2000;3(<http://www.prous.com/ttmsida>) las posibles pautas de tratamiento en pacientes VIH positivos en España y que, tal vez, podrían ser extrapolables a otros países en que se encuentren con este mismo problema de falta de rifabutin. En la Tabla 6 se especifica estas normas.

Cabe destacar en este apartado de tratamiento que en los últimos años se ha detectado un incremento en la incidencia de cepas de MT multiresistentes (resistencia concomitante a isoniazida y rifampicina) en diversos países. Son varios los factores que contribuyen a la aparición y propagación de estas cepas, como el mal cumplimiento de tratamientos previos -sobre todo en pacientes que reciben los fármacos por separado-, malabsorción intestinal en fases avanzadas de la infección por el VIH, o diagnóstico y tratamiento tardíos sin las correspondientes medidas de aislamiento respiratorio<sup>29,30</sup>. Si bien no está clara la patogenidad de estas cepas y su trascendencia clínica en la población general, su presencia se ha asociado con una mayor mortalidad en pacientes VIH-positivos<sup>31</sup>.

### Tratamiento de la infección latente por MT en pacientes infectados por el VIH

El tratamiento de los pacientes con infección latente por MT es una de las estrategias más importantes en el control de la tuberculosis.

La *American Thoracic Society* y los CDC recomendaban hasta el año 1998 la profilaxis con isoniazida durante un año en todos los pacientes coinfectados por MT y el VIH<sup>32</sup>.

Los estudios realizados en la población general han demostrado que la pauta de isoniazida durante seis meses ofrece una protección en 70% de los casos respecto a un 93% en el caso de la profilaxis durante 12 meses<sup>33</sup>. Cuando se analizan los estudios realizados hasta el momento en pacientes infectados por el VIH, destacan los llevados a cabo en Uganda y Kenia que con la pauta de seis meses ofrecían una protección del 70% y 75% respectivamente. En otro estudio realizado en Haití con la pauta de 12 meses la protección fue del 83%.<sup>34-36</sup>

También se han llevado a cabo estudios que comparan la administración de isoniazida administrada dos veces por semana (15 mg/kg/día) con una protección del 40% respecto de placebo en el estudio llevado a cabo en Zambia donde no se aplicó la estrategia TDO<sup>37</sup>. En el estudio llevado a cabo en Baltimore se apreció, no obstante, que la pauta de isoniazida 2 veces por semana fue similar a la pauta diaria en cuanto a protección cuando se aplica la estrategia TDO<sup>38</sup>.

Por último, un estudio multicéntrico de gran interés llevado a cabo en EE.UU., México, Brasil y Haití

**I. Pacientes que nunca han tomado antirretrovirales**

CD4 > 250 células/mm<sup>3</sup> y una carga viral (CV) < a 100.000 copias  
2 meses de tratamiento anti-TBC sin HAART. 7 meses de tto anti-TBC + HAART

2 meses de H+R+Z+E sin HAART  
7 meses H+R + Efavirenz 600/800 mg/24h oral o  
+ 2 ITAN o  
+ RTV 400 mg/12h+SQV 400 mg/12h (sgc)

CD4 < 250 células/mm<sup>3</sup> o carga viral (CV) >a 100.000 copias/mm<sup>3</sup>.  
Tratamiento anti-TBC durante 9 meses +HAART desde el principio.

2 meses de H+R+Z+E / 7 meses de H+R  
Iniciar HAART:  
2ITAN: + Efavirenz 600/800 mg/24h oral o  
+ 2 ITAN o  
+ RTV 400 mg/12h+SQV 400 mg/12h (sgc)

**II. Paciente con buena respuesta a HAART que permita la asociación con Rifampicina**

2 meses de H+R+Z+E/ 7 meses H+R  
Seguir misma pauta de HAART

**III. Paciente con buena respuesta a HAART que no permita la asociación con Rifampicina**

También incluye aquellos pacientes con efectos secundarios asociados a Rifampicina):  
HAART + 2 meses de H+LVF + Z+E/10-16 meses H+LVF

**IV. Pacientes con HAART, diagnosticados de tuberculosis en tratamiento con rifabutina**

Los pacientes con más de 4 meses de tratamiento con rifabutina se pasarán a levofloxacino y completarán 9 meses de tratamiento. Si lleva menos de 4 meses de tratamiento con rifabutina entrarán en el esquema descrito en el apartado III. También se podría cambiar el HAART a algunos de los esquemas señalados en los apartados I y II y cambiar la rifabutina por rifampicina.

Rifampicina:600mg/24hora  
Levofloxacino(LVF):500mg/12h.

Si se prevee un mal cumplimiento es razonable esperar a introducir el tratamiento con HAART y asegurar el tratamiento de la tuberculosis. La TDO activa posibilita monitorizar ambos tratamientos en muchos casos, si bien requiere medios y esfuerzo por parte de los programas.

demonstró que la pauta de 12 meses de isoniacida administrada diariamente fue similar a una pauta que contenía rifampicina y pirazinamida durante dos meses<sup>39</sup>. Este estudio y algunos otros han permitido plantear pautas de quimioprofilaxis más cortas que engloban combinaciones de fármacos.

Los CDC recomiendan considerar candidatos para recibir profilaxis cualquier persona VIH positiva haya tenido un contacto reciente con un paciente tuberculoso independientemente de la edad, del resultado del Mantoux o de la toma previa de profilaxis; y muy especialmente si el Mantoux es superior a 5mm.

Debe plantearse la profilaxis primaria en aquellos pacientes infectados por el VIH que son PPD negativos con un gran riesgo de exposición a MT (prisión, mendigos, etc.) mientras dure el riesgo de exposición.

Las pautas actuales recomendadas en pacientes infectados por el VIH son<sup>40</sup>:

1. En pacientes que toman concomitantemente IPs o ITINNs.
  - Isoniacida 5 mg /kg/día diaria durante 9 meses (o al menos 270 dosis)
  - Isoniacida 15mg/kg/día dos veces por semana durante 9 meses (o al menos 76 dosis), si bien esta pauta precisa de control mediante TDO.
  - La combinación de rifabutina (300 mg) más pirazinamida (20-25 mg/kg/día) diario durante 2 meses (o al menos 60 dosis).
    - \*Ritonavir, saquinavir gel duro y delavirdina están contraindicados con las rifamicinas.
    - \*Si hay interrupciones en el tratamiento en la pauta de isoniacida debe ampliarse hasta los 12 meses y en el caso de la pauta de rifabutina más pirazinamida se alargará hasta los 3 meses.
2. En pacientes que no toman IPs o ITINNs:
  - Isoniacida 5 mg /kg/día diaria durante 9 meses.
  - Isoniacida 15mg/kg/día dos veces por semana

*Tabla 6.  
Tratamiento de la tuberculosis en pacientes infectados por el VIH. El problema después de la retirada de rifabutina en España*

**Tabla 7.**  
Pautas de quimioprofilaxis tuberculosa en pacientes PPD positivos infectados por el VIH. (Descartada tuberculosis activa).  
TDO: Tratamiento directamente observado

Fármaco	Pautas	Duración	Comentarios
Isoniacida	300 mg diario. meses seguidos).	12 meses (mínimo 6	Asociar piridoxina (B6) 25 mg día. 93% protección
Isoniacida	900 mg dos veces por semana (TDO) <sup>1</sup>	12 meses	Asociar piridoxina (B6) 50 mg dos veces por semana.
Rifampina + Pirazinamida	600 mg + 15- 20 mg/kg (1000 -1250 mg) dosis habitual) diario.	2 meses	Interacciones: IP, ITINN, metadona.
Rifampina + Pirazinamida	600 mg + 50 mg/kg (2500 mg dosis máxima) dos veces por semana.	2 meses	Interacciones: IP, ITINN, metadona

**Tabla 8.**  
Eficacia de diferentes pautas de prevención de la tuberculosis en pacientes adultos PPD positivos infectados por el VIH respecto del riesgo anual de TB.  
Referencia: Ver texto.

Autor	Referencia	Pauta	Riesgo anual de TB
Pape, 1993	[49]	INH x 12 meses.	1.7%
Halsey, 1998	[50]	INH (2xsemana) x 6 meses RIF/PZA(2xsemana) x 2 meses	1.6% 1.9%
Whalen, 1997	[51]	INH x 6 meses RIF/INH x 3 meses RIF/INH/PZA x 3 meses	1.1% 1.3% 1.7%
Gordin, 1998	[52, 53]	RIF/PZA diario x 2 meses INH diario x 12 meses.	0.9% 1.1%

durante 9 meses, si bien esta pauta precisa de control mediante TDO.

- La combinación de rifampicina (10 mg/kg/día) más pirazinamida (20-25 mg/kg/día) diario durante 2 meses.

\*Si hay interrupciones en el tratamiento en la pauta de isoniacida debe ampliarse hasta los 12 meses y en el caso de la pauta de rifampicina más pirazinamida se alargará hasta los 3 meses.

Es fundamental descartar una TBC activa mediante Rx de tórax y muestras respiratorias si procede, ante cualquier paciente en que se plantee la profilaxis primaria.

En las Tablas 7 y 8 se apuntan las diferentes pautas de profilaxis y la efectividad de cada una de ellas en los estudios controlados realizados.

En el momento de cerrar este artículo se han publicado las nuevas recomendaciones de la *American Thoracy Society* en la revista *Am J Respir Crit Care Med* 161, S 221-247, 2000 tanto en la población general como en los pacientes infectados por el VIH, aconsejando de manera oficial las pautas cortas.

## Infección por *Mycobacterium Avium-intracellulare* (MAI)

### Epidemiología y patogenia

La infección por MAI alcanzó una prevalencia global en pacientes VIH-positivos de 5%-10% destacándose algunos países como EE.UU., en donde llegó a observarse en 50% de los pacientes con SIDA. En otros países, como por ejemplo España, si bien la incidencia había registrado un aumento en los últimos años, desde un punto de vista global siempre fue baja; entre un 5 a 10%. Desde la introducción del tratamiento antirretroviral altamente efectivo se ha observado un marcado descenso en la incidencia de infección por MAI.

La infección por MAI está reservada a las fases muy avanzadas del SIDA. El riesgo de desarrollarla pasa de un 3% en pacientes entre 100 y 200 CD4/mm<sup>3</sup> a un 40% en pacientes con recuentos inferiores a 10/mm<sup>3</sup>. Si bien su patogenia no está del todo aclarada, la infección se produciría de nuevo en pacientes severamente inmunodeprimidos, más que como una reactivación de una infección latente como ocurre con otros patógenos como *T. gondii*, *M. tuberculosis* o citomegalovirus<sup>41</sup>.

Si bien se tiene claro que el reservorio del MAI corresponde al medio ambiente, no se conoce con exactitud cuáles son las fuentes más importantes de infección y cuál es el mecanismo de entrada al organismo. Hasta fechas recientes se pensaba que la ingestión de los microorganismos a través de agua o comida contaminada era la vía más probable. No obstante, un estudio realizado en los domicilios de pacientes infectados por VIH y MAI documentó que sólo 1 de 528 muestras de agua y 1 de 397 de comida estaban contaminadas por este microorganismo, mientras que un 27% (43/157) de muestras medioambientales fueron positivas<sup>42</sup>. Parece poco factible establecer estrategias epidemiológicas para prevenir la exposición a MAI en estos pacientes dada la extraordinaria variabilidad de posibles focos.

## Clínica

La infección por MAI se presenta en los pacientes en forma de enfermedad diseminada. Generalmente, presentan fiebre persistente, en ocasiones elevada, y un cuadro tóxico con astenia importante. La sudoración nocturna, el dolor abdominal y la diarrea crónica también son frecuentes.

Los síntomas se prolongan durante semanas e incluso meses y llevan al paciente a un estado de emaciación marcada con una supervivencia inferior a los 6 meses en aquellos que no recibieron tratamiento.

La diarrea es consecuencia de la presencia de micobacterias en la lámina propia intestinal, lo cual condiciona un síndrome de malabsorción, similar en su patogenia a la enfermedad de Whipple. También se puede observar, aunque es más raro, afectación cutánea o mucosa con úlceras palatinas o gingivales, artritis, osteomielitis, endoftalmítis o pericarditis<sup>43</sup>. A veces, en pacientes con cifras de CD4 superiores a 50-100/mm<sup>3</sup>, se observan formas localizadas como abscesos cutáneos, linfadenopatías localizadas, afectación endobronquial o segmentaria pulmonar o ileítis terminal<sup>44</sup>. Los pacientes infectados por el VIH pueden, en ocasiones, presentar infección localizada pulmonar si bien esta forma es típica en pacientes inmunocompetentes con estados patológicos crónicos de base como enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), bronquiectasias o tuberculosis previa. Los pacientes con SIDA y afectación por MAI pulmonar sin enfermedad diseminada acostumbran a tener una mejor situación inmunitaria.

La exploración física muestra en muchos casos, hepatoesplenomegalia y en ocasiones, adenopatías periféricas e ictericia moderada. Las adenomegalias son frecuentes en el territorio mesentérico o

retroperitoneal y causan dolor abdominal persistente e incluso, en algunos casos, abdomen agudo por cuadros suboclusivos. Los análisis de laboratorio destacan una anemia, moderada o severa, leucopenia, elevación de la fosfatasa alcalina y alteración de las pruebas hepáticas, principalmente colostasis. La anemia y la leucopenia pueden ser consecuencia de la mielodisplasia propia del SIDA o de la afectación de la médula ósea por estos microorganismos. Es muy frecuente la presencia de bacteriemia y casi de manera uniforme los cultivos son positivos en el estudio microbiológico de médula ósea.

## Diagnóstico

Se establece mediante el aislamiento de MAI en hemocultivos, presentes hasta en el 85-98% de pacientes con enfermedad diseminada. Se recomienda solicitar entre uno y dos hemocultivos para micobacterias ya que la práctica de un número mayor no aumenta la sensibilidad diagnóstica. Los cultivos que se efectúan a partir de otras muestras como heces, aspirado de médula ósea, y adenopatías, también resultan útiles para el diagnóstico de esta forma diseminada. La punción hepática está restringida para casos seleccionados; el estudio de las secreciones respiratorias está indicado para diagnóstico diferencial con TBC.

La inmunodepresión severa que padecen los pacientes en el momento en que presentan una infección por MAI impide, en un gran número de casos, visualizar granulomas bien definidos en las muestras histológicas.

Las técnicas de imagen como la Rx de tórax (Fig. 3) o la TAC pueden ser útiles en algunos casos al mostrar adenopatías mediastínicas o abdominales o imágenes de abscesos en hígado o bazo. Al igual que en la TBC la gammagrafía con  $Ga^{67}$  puede sugerir la presencia de infección por micobacterias cuando exhibe el aumento de la captación a nivel de las adenopatías periféricas, mediastínicas o intraabdominales<sup>13</sup>.

Al igual que con MT la utilización de los métodos radiométricos de cultivo (BACTEC) y el uso de sondas de DNA para la identificación del MAI permite acortar el plazo para el diagnóstico de 7 a 10 días. La técnica más usada (DNA *probe test*) dura aproximadamente unas 4 horas y mediante hibridación del DNA permite una identificación fiable de la micobacteria<sup>14</sup>.

## Tratamiento de la enfermedad por MAI

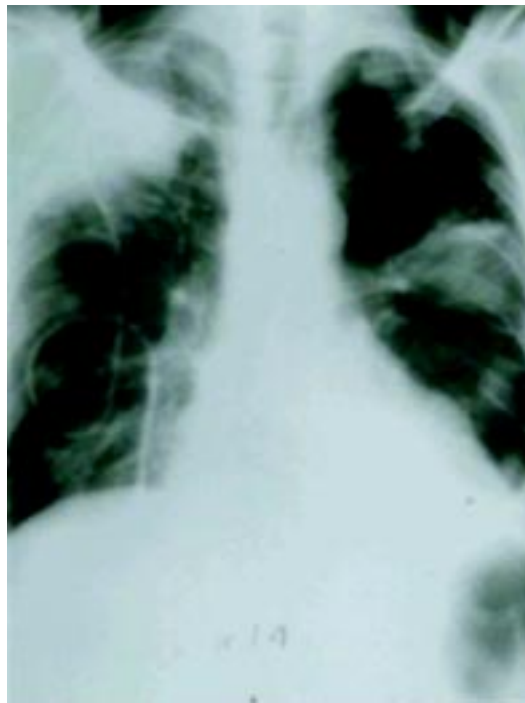
El tratamiento de la enfermedad por MAI requiere la asociación de varios fármacos. Claritromicina en

**Tabla 9.**  
Recomendaciones del CDC en el tratamiento de la infección diseminada por MAC en pacientes infectados por el VIH

Opción 1	Opción 2
Régimen inicial: Claritromicina 500 mg cada 12 h + Etambutol 15 mg/kg/día	Régimen inicial: Claritromicina 500 mg cada 12 h* + Etambutol 15 mg/kg/día + Rifabutina 300-450 mg/día.
Pauta de rescate: Rifabutina 300-450 mg/día Amikacina 10 mg/kg/día.	Pauta de rescate: Amikacina 10 mg/kg/día + Ciprofloxacino 750 mg cada 12 h.

\*Claritromicina no debe asociarse con efavirenz

**Figura 3.**  
Infección pulmonar por MAC en un paciente infectado por el VIH. Recuento de Cd4 de 30 células/mL y carga viral de 160.000 copias/mL



monoterapia reduce significativamente los niveles de bacteriemia a las dosis de 500 mg/12 horas (dosis más altas son mal toleradas), si bien el riesgo de resistencias a corto medio plazo puede llegar al 30%<sup>45</sup>.

Dos ensayos clínicos de interés han valorado diferentes asociaciones de fármacos en el tratamiento del MAI. En el primer ensayo Benson *et al.*<sup>46</sup> comparaban tres pautas que incluían: claritromicina más etambutol, claritromicina más rifabutina y la combinación de los tres. Comprobaron que la pauta de claritromicina más rifabutina fue peor en tanto se registraron mayor proporción de recaídas y más resistencias a claritromicina. Además la pauta de tres fármacos fue la más efectiva respecto de curación microbiológica a las 12 semanas (51% vs 40-42%) existiendo también diferencias significativas en cuanto

a mortalidad. Gordin *et al.*<sup>47</sup> en un estudio similar no encontró diferencias en cuanto a curación o mortalidad (63% respecto de 61%) pero existió una tasa de resistencia mucho menor con las pautas de tres fármacos (14% respecto de 2%).

Por todo ello parece recomendable la utilización de tres fármacos que incluyan claritromicina (500 mg/12h), etambutol (15-20 mg/kg/día) y rifabutina (300 mg/día) como tratamiento de la enfermedad diseminada por MAC en pacientes infectados por el VIH. Sin embargo, en este punto conviene aclarar que si bien las interacciones tanto de la claritromicina como de la rifabutina con los IP o con los ITINN limitan el uso de algunos de estos fármacos, desde la era del HAART, los mejores resultados del tratamiento de la infección por MAI están directamente relacionados con una buena respuesta al tratamiento antirretroviral.

En casos seleccionados de pacientes con grave afectación sistémica, podría ser útil el agregado de corticoides en dosis bajas (dexametasona 2 mg/día).

En la Tabla 9 se esquematizan las pautas de tratamiento de la infección por MAI en pacientes infectados por el VIH así como también sus pautas de rescate.

### **Profilaxis de la infección por MAI**

El riesgo anual de padecer enfermedad por MAI aumenta marcadamente cuando el recuento de linfocitos CD4 desciende por debajo de 75 células /mL. Debido a que la enfermedad por MAI, especialmente en el caso de enfermedad diseminada, tiene una mortalidad elevada, el planteamiento de estrategias de prevención resultaba necesario en la era pre-HAART. Actualmente parece que la importancia de la profilaxis se reduciría a aquellos pacientes que residen en áreas de alta prevalencia y que no tienen acceso a tratamiento antirretroviral altamente efectivo.

Existen tres fármacos que han demostrado su efectividad en la prevención de la aparición de infección por MAI: rifabutina, claritromicina y azitromicina.

La rifabutina es una rifamicina que ha demostrado una actividad mucho mayor que rifampicina frente a MAI y desde el año 1993 está aprobada su utilización en la profilaxis anti-MAI en pacientes infectados por el VIH con recuentos de linfocitos CD4 inferiores a 100 células/mL. Los estudios realizados para analizar la efectividad de este fármaco han demostrado una disminución de la incidencia de enfermedad de 20% en dos años de seguimiento, en pacientes que tienen recuentos celulares inferiores a 200 células/mL. Además en los casos en que a pesar de la profilaxis se produce la infección, los síntomas y signos propios de la enfermedad son más leves. Por último el riesgo de muerte en pacientes que recibieron profilaxis fue inferior en un 26%<sup>48</sup>.

Los macrólidos claritromicina y azitromicina han sido también aprobados en la profilaxis anti-MAI. Claritromicina ha demostrado ser un excelente fármaco con una eficacia documentada en estudios controlados respecto a placebo del 69% con una disminución de la mortalidad de hasta el 32%. La dosis habitual utilizada es de 500 mg dos veces al día. Azitromicina, en un estudio controlado con dosis de 1200 mg un día a la semana respecto de placebo, mostró una efectividad de 60% en reducir la aparición de enfermedad en pacientes con recuentos inferiores a 100 células/mL, si bien hubieron diferencias en cuanto a mortalidad<sup>49</sup>.

Existen en la época previa a la aparición de HAART, cuando la incidencia de la enfermedad era especialmente elevada, sobre todo en EEUU, dos estudios que comparan las tres pautas de profilaxis:

En el primero<sup>50</sup> se comparaba rifabutina (300 mg/día), azitromicina 1200 mg/día tanto por separado como en asociación. La incidencia de fracaso de la profilaxis fue del 15% en el caso de rifabutina, del 7.6% en el de azitromicina y del 2.8% en el caso de la asociación. Otro dato interesante es que el grupo de azitromicina tuvo menos episodios de PCP, infecciones bacterianas o sinusitis que el grupo de rifabutina. En el grupo que asociaba los dos fármacos se recogieron el doble de efectos secundarios que las ramas de monoterapia.

Un segundo estudio<sup>51</sup> que analizaba claritromicina (500 mg/12 horas respecto de rifabutina 300 mg/día) y la asociación de ambos, mostró una tasa de fracaso del 15% en el grupo de rifabutina respecto del 9% en el de claritromicina y del 7% en la asociación de ambos. Claritromicina parecía superior a rifabutina si bien la asociación no parecía ser significativamente mejor que el macrólido en monoterapia.

Claritromicina y azitromicina son, por tanto, los fármacos recomendados en la prevención de la infección

por MAC, quedando la rifabutina como fármaco de segunda línea. No existen estudios comparativos entre claritromicina y azitromicina y, si bien, claritromicina podría ser algo más efectiva, azitromicina ofrece la ventaja de su fácil posología. Ambos fármacos producen los mismos efectos secundarios y ambos pueden utilizarse conjuntamente con los inhibidores de la proteasa si bien la claritromicina precisa de alguna corrección. Procede recordar nuevamente las interferencias de claritromicina y efavirenz en los pacientes tributarios de profilaxis.

Es necesario hacer un comentario sobre el importante descenso en la prevalencia de la enfermedad por MAC en los pacientes infectados por el VIH desde la introducción del tratamiento con HAART. En un estudio presentado en la 12<sup>o</sup> Conferencia Mundial sobre SIDA en Ginebra la incidencia de MAC se redujo del 22% al 5% en un cohorte de pacientes infectados por el VIH<sup>52</sup>. En España donde la incidencia de MAC en la era pre- HAART era muy inferior (posiblemente no superior al 8-10%), prácticamente hemos dejado de ver esta enfermedad en nuestros pacientes.

Por otra parte y siguiendo las recomendaciones sobre discontinuación de profilaxis primaria o secundaria en pacientes con diferentes infecciones oportunistas, en un estudio anecdótico (4 pacientes) en pacientes VIH positivos tratados con HAART y con infección por MAC que discontinuaron la terapia por este último después de 12 meses de una pauta que incluía macrólido, vieron que no hubieron recaídas<sup>53</sup>. Todos estos pacientes alcanzaron recuentos de CD4 superiores a 100 células/mL y cargas virales bajas. En este sentido las recomendaciones de la *Infectious Disease Society of American Opportunistic Infections* recomienda la posibilidad de discontinuar la profilaxis primaria para MAC en pacientes con recuentos de CD4 superiores a 100 células/mL después de 3.6 meses de tratamiento antirretroviral si hay una supresión enérgica de la carga viral.

En la Tabla 10 se resumen las pautas de profilaxis de la infección por MAC en pacientes VIH positivos.

## Infección por *Mycobacterium Kansasii*

### *Epidemiología y clínica*

La frecuencia de infección por *Mycobacterium kansasii* es inferior al 1% en pacientes con SIDA en alguna serie, aunque estos números pueden variar en forma importante según las zonas geográficas. Afecta principalmente a pacientes en fases avanzadas de la infección por el VIH, lo cual condiciona una corta supervi-

**Tabla 10.**  
Quimioprofilaxis de la infección por MAC en pacientes infectados por el VIH

1. La profilaxis está indicada en aquellos pacientes con recuentos de CD4 inferiores a 50 células/mm <sup>3</sup> . Descartar tuberculosis activa a través de la exploración física y las técnicas de laboratorio.	
2. Obtener cultivos de micobacterias para descartar bacteriemia subclínica.	
3. Posibles pautas:	
Primera elección	Azitromicina 1200 mg una vez a la semana o bien Claritromicina 500 mg cada 12 horas*.
Segunda elección	Rifabutina 300 mg cada 24 horas.

\*Claritromicina no debe asociarse con efavirenz.

vencia. En una cohorte de nuestro país, la media de linfocitos T CD4 era de 16 (0 a 60/mm<sup>3</sup>) y un 79% de pacientes tenían diagnóstico previo de SIDA. La enfermedad puede ser diseminada del 30 al 50% de los casos, si bien la clínica más frecuente corresponde a un cuadro pulmonar con tos, fiebre e infiltrados pulmonares, unilaterales o bilaterales, en ocasiones cavitados en la Rx de tórax<sup>54</sup>. La aparición de opacidades focales alveolares múltiples podría considerarse la manifestación radiológica más frecuente<sup>55</sup>.

### Tratamiento

Aunque el tratamiento no está bien estandarizado y la sensibilidad in vitro a los tuberculostáticos habituales es variable, la respuesta a regímenes que incluyan rifampicina, etambutol e isoniacida, con estreptomina o sin ella (los tres primeros meses), puede ofrecer buenos resultados. Aunque la supervivencia en la mayoría de series publicada era muy corta, ello es debido a que corresponden a la época previa al inicio del HAART, siendo actualmente la situación claramente diferente. Tampoco está bien establecida la duración del tratamiento, aunque parece aconsejable mantenerlo hasta 18 meses, si bien en caso de recuperación inmunológica importante con el tratamiento energético podría reducirse a 12-15 meses. La respuesta terapéutica es variable y existen pocos estudios controlados. Fishman *et al.*<sup>55</sup> trataron 14 pacientes con una respuesta del 71%. En los pacientes que no responden a la pauta anterior puede considerarse la posibilidad de asociar sulfametoxazol o cotrimoxazol. La claritromicina, la eritromicina y la amikacina son útiles in vitro, pero la experiencia clínica es escasa<sup>54</sup>.

### Otras micobacterias

A pesar de que el resto de micobacterias se presentan con mucha menor frecuencia en pacientes

infectados por el VIH, en ocasiones pueden observarse infecciones diseminadas o localizadas por *Mycobacterium xenopi*, *genavense*, *symiae*, *scrofulaceum* o *haemophilum*.

*M. genavense*<sup>56</sup> puede producir un cuadro clínico similar a la infección diseminada por MAI. No existe un tratamiento establecido, pero debe intentarse un esquema similar al utilizado en la infección por MAI. *M. haemophilum*<sup>57</sup> puede causar úlceras cutáneas, sinovitis y osteomielitis. Se puede tratar con rifampicina asociada con ciprofloxacina, clofazimina y un macrólido. *M. xenopi* y *malmoense* ocasionan enfermedad diseminada en pacientes con SIDA. La respuesta es muy variable y se suelen tratar con rifampicina, isoniacida, etambutol y estreptomina; son también sensibles a la claritromicina.

*M. scrofulaceum*<sup>58</sup> se asocia con linfadenitis localizada, pero en pacientes inmunodeprimidos puede presentarse como infección diseminada. Las formas ganglionares localizadas se tratan con cirugía, y la enfermedad diseminada con rifampicina e isoniacida asociadas con un macrólido y cicloserina.

En cualquier caso, ante un aislamiento de estas micobacterias debe valorarse detenidamente el posible papel patógeno según la clínica del paciente.

Otras micobacterias como *M. szulgai*, *asiaticum*, *fortuitum*, *flavescens*, *smegmatis* o *gordonae*, suelen corresponder a casos de colonización; su papel patógeno es improbable. Es conveniente, en cada ocasión, conocer la sensibilidad in vitro de la micobacteria aislada para utilizar el tratamiento adecuado<sup>59,60</sup>.

### Bibliografía

1. Sathe SS, Heichman LB. Mycobacterial disease in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Clin Chest Med* 1989;10:445-63.

2. Moore M, Onorato IM, McCray E, Castro KG. Trends in drug-resistant tuberculosis in the United States, 1993-1996. *JAMA* 1997;278:833-7.
3. Hawkins CC, Goid JWM, Whimbey E, et al. Mycobacterium avium complex infections in patients with AIDS. *Ann Intern Med* 1986;105:184-8.
4. Casabona J. El SIDA: Aspectos clínicos y epidemiológicos en Catalunya. Monografía médica. Doyma SA Barcelona 1991.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Tuberculosis morbidity - United States, 1997. *Mortal Morbid Weekly Rep* 1998;47:253-257.
6. Whalen C. Copathogenicity of tuberculosis and human immunodeficiency virus disease. *Clin Infect Dis* (en prensa).
7. Toossi Z. Cytokine circuits in tuberculosis. *Infectious Agents and Disease* 1996;5:98-107.
8. Poli G, Bressler P, Kinter A, et al. Interleukin 6 induces human immunodeficiency virus expression in infected monocytic cells alone and in synergy with tumor necrosis factor alpha by transcriptional and post-transcriptional mechanisms. *J Exp Med* 1990;172:151-8.
9. Zhang Y, Nakata K, Weiden M, Rom WN. Mycobacterium tuberculosis enhances human immunodeficiency virus-1 replication by transcriptional activation at the long terminal repeat. *J Clin Invest* 1995;95:2324-31.
10. Jones BE, Young SM, Antoniskis D, et al. 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.
11. Chaisson HE, Scheter GF, Theuer CP, et al. Tuberculosis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome: clinical features, response to therapy and survival. *Am Rev Respir Dis* 1987;136:579-4.
12. Berenguer J, Moreno S, Laguna F et al. Tuberculous meningitis in patients infected with the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1992;326:668-72.
13. Santin M, Podzamczar D, Ricart L, et al. Utility of the Gallium-67 citrate scan for the early diagnosis of tuberculosis in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 1995;20:652-6.
14. Eisenach KD, Siftord MD, Cave MD, et al. Detection of Mycobacterium tuberculosis in sputum samples using a polymerase chain reaction. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:1160-3.
15. Kassim S, Sassan-Morokro M, Ackah A, et al. Two-year follow-up of persons with HIV-1 and HIV-2-associated pulmonary tuberculosis treated with short-course chemotherapy in West Africa. *AIDS* 1995;9:1185-91.
16. El-Sadr WM, Perlman DC, Matts JP, et al. Evaluation of an intensive intermittent-induction regimen and duration of short-course treatment for human immunodeficiency virus-related pulmonary tuberculosis. *Clin Infect Dis* 1998;26:1148-58.
17. 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.
18. Chaisson RE, Clermont HC, Holt EA, et al. Six-month supervised intermittent tuberculosis therapy in Haitian patients with and without HIV infection. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1034-8.
19. Al-Majed SA. Study of paradoxical responses to chemotherapy in tuberculous pleural effusion. *Respir Med* 1996;90:211-4.
20. Afgani B, Lieberman JM. Paradoxical enlargement or development of intracranial tuberculomas during therapy. *Clin Infect Dis* 1994;19:1092-9.
21. Narita M, Ashkin D, Hollender ES, Pitchenick AE. Paradoxical worsening of tuberculosis following antiretroviral therapy in patients with AIDS. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:157-61.
22. Eagling VA, Back DJ, Barry MG. Differential inhibition of cytochrome P450 isoforms by the protease inhibitors, ritonavir, saquinavir and indinavir. *Br J Clin Pharmacol* 1997;44:190-4.
23. Benedek IH, Joshi A, Fiske WD, et al. Pharmacokinetic interaction between efavirenz and rifampin in healthy volunteers {Abstract}. *12th World AIDS Conference*. Geneva, Switzerland, 1998:829.
24. Gonzalez-Montaner LJ, Natal S, Yongchaiyud P, Olliaro P, Rifabutin Study Group. Rifabutin for the treatment of newly-diagnosed pulmonary tuberculosis: a multinational, randomized, comparative study versus rifampicin. *Tuber Lung Dis* 1994;75:341-7.
25. McGregor MM, Olliaro P, Wolmarans L, Mabuza B, Bredell M, Felten MK, Fourie PB. Efficacy and safety of rifabutin in the treatment of patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1462-7.
26. Schwander S, Rusch-Gerdes S, Mateega A, et al. A pilot study of antituberculosis combinations comparing rifabutin with rifampicin in the treatment of HIV-1 associated tuberculosis. A single blind randomized evaluation in Ugandan patients with HIV-1 infection and pulmonary tuberculosis. *Tuber Lung Dis* 1995;76:210-8.
27. Hong Kong Chest Service/British Medical Research Council. Controlled trial of 6-month and 9-month regimens of daily and intermittent streptomycin plus isoniazid plus pyrazinamide for pulmonary tuberculosis in Hong Kong. The results up to 30 months. *Am Rev Respir Dis* 1977;115:727-35.
28. Cohn DL. Treatment and prevention of tuberculosis in HIV-infected persons. In Management of infection in HIV disease. *Infect Dis Clin North Am* 1994;8:399-412.

29. Beck-Sague C, Dooley SW, Hutton MD, *et al.* Hospital outbreak of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* infections. Factors in transmission to staff and HIV-infected patients. *JAMA* 1992;268:1280-6.
30. Edlin BR, Tokars JI, Grieco MH, *et al.* An outbreak of multidrug-resistant tuberculosis among hospitalized patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1992;326:1514-21.
31. Pearson ML, Jereb JA, Frieden TR, *et al.* Nosocomial transmission of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*: a risk to patients and health care workers. *Ann Intern Med* 1992;117:191-6.
32. CDC. Guidelines for preventing the transmission of *Mycobacterium tuberculosis* in health-care facilities. *Mortal Morbid Weekly Rep* 1994;43(RR-13):1-132.
33. International Union Against Tuberculosis Committee on Prophylaxis. Efficacy of various durations of isoniazid preventive therapy for tuberculosis: five years of follow-up in the IUAT trial. *Bull WHO* 1982;60:555-64.
34. Whalen CC, Johnson JL, Okwera A, *et al.* A trial of three regimens to prevent tuberculosis in Ugandan adults infected with the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1997;337:801-8.
35. Hawken MP, Meme HK, Elliot LC, *et al.* Isoniazid preventive therapy for tuberculosis in HIV-1-infected adults: results of a randomized controlled trial. *AIDS* 1997;11:875-82.
36. Pape JW, Jean SS, Ho JL, Hafner A, Johnson WD. Effect of isoniazid prophylaxis on incidence of active tuberculosis and progression of HIV infection. *Lancet* 1993;342:268-72.
37. Mwinga AG, Hosp M, Godfrey-Faussett P, *et al.* Twice weekly tuberculosis preventive therapy in HIV infection in Zambia. *AIDS* (en prensa).
38. Graham NMH, Galai N, Nelson KE, *et al.* Effect of isoniazid chemoprophylaxis on HIV-related mycobacterial disease. *Arch Intern Med* 1996;156:889-94.
39. Gordin F, Chaisson R, Matts J, *et al.* A randomized trial of 2 months of rifampin (RIF) and pyrazinamide (PZA) versus 12 months of isoniazid (INH) for the prevention of tuberculosis (TB) in HIV-positive (+), PPD+ patients (PTS) {Abstract}. *5th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*. Chicago IL; 1998.
40. CDC. Prevention and treatment of tuberculosis among patients infected with Human Immunodeficiency virus: principle of therapy and revised recommendations. *Mortal Morbid Weekly Rep* 1998;47(RR 20):1-51.
41. 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.
42. Yajko DM, Chin DP, Gonzalez PC, *et al.*: *Mycobacterium avium* complex in water, food, and soil samples collected from the environment of HIV-infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1995;9:176-82.
43. Horsburgh CR: Epidemiology of *Mycobacterium avium* complex, in Korvick JA, Benson CA (eds): *Mycobacterium avium Complex Infection: Progress in Research and Treatment*. Marcel Dekker, Inc., New York, 1996; 1-22.
44. Wallace JM, Hannah JB. *Mycobacterium avium* complex infection in patients with the acquired immunodeficiency syndrome: A clinicopathologic study. *Chest* 1998;93:926-32.
45. Chaisson RE, Keiser P, Pierce M, *et al.*: Clarithromycin therapy for bacteremic *Mycobacterium avium* complex disease - a randomized, double-blind, dose-ranging study in patients with AIDS. *Ann Intern Med* 1994; 121:905-11.
46. Benson C, Williams P, Currier J, *et al.*: ACTG 223: an open prospective, randomized study comparing efficacy and safety of clarithromycin plus ethambutol, rifabutin or both for treatment of MAC disease in patients with AIDS [Abstract 249]. *6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*. Chicago, IL. 1999.
47. Gordin FM, Sullam PM, Shafran SD, *et al.* A randomized, placebo-controlled study of rifabutin added to a regimen of clarithromycin and ethambutol for treatment of disseminated infection with *Mycobacterium avium* complex. *Clin Infect Dis* 1999;28:1080-5.
48. 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.
49. 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.
50. Havlir DV, Dube MP, Sattler FR, *et al.*: Prophylaxis against disseminated *Mycobacterium avium* complex with weekly azithromycin, daily rifabutin, or both. *N Engl J Med* 1996;335:392-8.
51. Benson CA, Cohn DL, Williams P, and the ACTG 196/CPCRA 009 Study Team: A phase III prospective, randomized double-blind study of the safety and efficacy of clarithromycin (CLA) vs. rifabutin (RBT) vs. CLA+RBT for prevention of *Mycobacterium avium* complex (MAC) disease in HIV+ patients with CD4 counts  $\leq$  100 cells/ $\mu$ l [Abstract 205]. *3rd Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*. Washington, DC, 1996.
52. Egger M: Opportunistic infections in the era of HAART [Abstract 76]. *12th World AIDS Conference*. Geneva, Switzerland, 1998.
53. 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.
54. Urkijo JC, Montejo M, Aguirrebengoa K. Enfermedad por *Mycobacterium kansasii* en pacientes con infec-

- ción por el VIH. *Enf Infecc Microbiol Clin* 1993;1:120-5.
55. Fishman JE, Schwartz DS, Sais GJ. Mycobacterium kansasii pulmonary infection in patients with AIDS: spectrum of chest radiographic findings. *Radiology* 1997;204:171-5.
56. Shafran SD, Taylor GD, Talbot JA. Disseminated Mycobacterium genavense infection in Canadian AIDS patients. *Tuber Lung Dis* 1995;76:168-70.
57. Yarrish RL, Shay W, LaBorbardi VJ. Osteomyelitis caused by Mycobacterium haemophilum: successful therapy in two patients with AIDS. *AIDS* 1992;6:421-6.
58. Shay WE, LaBombardi VJ. Diagnosis of disseminated Mycobacterium scrofulaceum infection in an AIDS patient using a continuously monitored culture system. *Int J STD AIDS* 1999;10:413-6.
59. Luque AE, Kamismi D, Reichman R. Mycobacterium szulgai osteomyelitis in an AIDS patients. *Scand J Infect Dis* 1998;30:88-91.
60. Butt AA. Cervical adenitis due to Mycobacterium fortuitum in patients with AIDS. *Am J Med Sci* 1998; 315:50-5.

**Escola Universitària d'Infermeria  
Santa Madrona  
de la Fundació «La Caixa»  
(Inscrita en la Universidad de Barcelona)**

**Postgrado: Enfermería y VIH/SIDA:  
una visión global y humanista**

**Reconocido por la Universidad de Barcelona - División IV  
(Departamento de Salud Pública)**

**Características del Curso**

- 5a. edición
- Específico para diplomados en Enfermería
- Curso modular de 23 créditos
- 176 horas lectivas
- Fechas: del 29 de noviembre de 2000 al 3 de mayo de 2001
- Número de plazas limitadas (35)
- Precio del curso: 120.000 PTA
- Prevista una convocatoria de becas

**Preinscripción**

Del 18 al 30 de septiembre, de 9 a 13 h.

**Información**

Escola Universitària d'Infermeria Santa Madrona  
Calle del Escorial, 177  
08024 Barcelona  
Teléfono 93-285 07 62.  
Fax 93-213 09 04