

Capítulo 30

TRATAMIENTO DE LAS PRINCIPALES INFECCIONES OPORTUNISTAS

Jesús Gómez Mateos y Eva M^a León Jiménez

1. MICOBACTERIAS

Las únicas infecciones por micobacterias que tienen especial interés en los pacientes infectados por el VIH son las causadas por *Mycobacterium tuberculosis* y *Mycobacterium avium complex*. Los aspectos terapéuticos principales se resumen en la Tabla 1.

La **tuberculosis** ha sido y continúa siendo la enfermedad que con mayor frecuencia se asocia al SIDA en España. Según datos de la Secretaría del Plan Nacional contra el SIDA, la tuberculosis es la enfermedad indicadora de SIDA en el 40 % de los casos (1). De hecho, la infección por el VIH es el principal factor de riesgo para el desarrollo de tuberculosis (2). En los últimos años se ha observado una disminución importante en la incidencia de casos de tuberculosis asociada al SIDA (1, 3); sin embargo, el 22% de los pacientes infectados por el VIH en Andalucía padecían o habían padecido tuberculosis, siendo ésta la principal enfermedad diagnóstica de SIDA en el 43,7% de los casos (3).

El tratamiento de la tuberculosis en los pacientes infectados por el VIH tiene las mismas indicaciones que en cualquier otro tipo de enfermo. Sin embargo, si el paciente presenta criterios de fiebre de origen desconocido (FOD) y se ha descartado razonablemente otra etiología del síndrome febril, está indicado realizar tratamiento empírico antituberculoso (BIII) (4), ya que la tuberculosis es la primera causa de FOD en individuos infectados por el VIH en nuestro medio (48,3%) (5). Se recomienda asociar rifampicina (RIF), isoniacida (INH) y pirazinamida (PZA) (AII), al igual que en la población general (6). No se ha detectado mayor incidencia de fracasos o recidivas con este tratamiento en pacientes VIH + en comparación con individuos inmunocompetentes (7). La administración de una cuarta droga –etambutol (ETB) o estreptomina (SM)- queda reservada para casos procedentes de zonas geográficas con tasas de resistencia a isoniacida superiores al 4%, hecho infrecuente en España. La necesidad de tratamiento directamente observado (TDO) no está en relación con la infección VIH sino con el riesgo individual de incumplimiento. Por lo tanto, será dicho riesgo el que aconseje realizar vigilancia activa de la correcta adherencia a los tuberculostáticos.

Sobre la duración del tratamiento no existe acuerdo absoluto. Existe evidencia de que seis meses (RIF+INH+PZA, 2 meses, seguidos de RIF+INH, 4 meses) son suficientes en individuos que responden clínica y bacteriológicamente de forma precoz. Sin

embargo, algunos autores han señalado una mayor tasa de recaídas en los individuos tratados durante seis meses frente a los tratados nueve meses (8). Por este motivo sigue recomendándose la pauta de nueve meses como norma general, pudiendo acortarse a seis en casos idóneos (linfocitos CD4+ >350 cel/ μ L, perfecta adherencia al tratamiento antirretroviral (TAR) y tuberculostático y negativización de los cultivos de micobacterias en <4 meses) (BII). Si la combinación terapéutica no incluye RIF o INH, la duración debe aumentarse a 12-18 meses (BIII).

Una de las cuestiones más importantes en la actualidad es la de compatibilizar el tratamiento antituberculoso con el TAR, dadas las importantes interacciones entre los fármacos utilizados. Las rifamicinas, los inhibidores de la proteasa (IP) y los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINAN) inducen o inhiben la familia de isoenzimas del citocromo P-450 (CYP450) con variable nivel de potencia. La rifampicina (y, en menor medida, la rifabutina) estimula intensamente dicho complejo enzimático, causando que los niveles séricos de los IP e ITINAN disminuyan a niveles subterapéuticos. Los IP inhiben el CYP450 y los ITINAN lo inducen, motivando que las rifamicinas alcancen niveles tóxicos o subterapéuticos, respectivamente. Los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN) no se metabolizan por la vía del CYP450 lo tanto, no se ven afectados por los otros fármacos. Este complejo entramado farmacocinético ha motivado múltiples recomendaciones terapéuticas cuando se asocia una tuberculosis activa con la necesidad de emplear TAR. De todo lo anterior pueden formularse las siguientes recomendaciones, parte de ellas extraídas del documento de consenso de GESIDA (BII ó III)(7):

1. Siempre que sea posible, el inicio simultáneo del tratamiento antituberculoso y del TAR debe evitarse, priorizando el primero de ellos. Tras los dos primeros meses de tratamiento antituberculoso, si los linfocitos CD4+ >350 cel/ μ L se recomienda posponer el inicio del TAR a finalizar el tratamiento antituberculoso. En caso contrario se sugiere iniciar TAR con alguna de las siguientes pautas: a) dos ITIAN mas Efavirenz, este último a dosis aumentada de 800 mg/día (9), b) dos ITIAN mas Saquinavir (400 mg/12 h) + Ritonavir (400 mg/12 h), este último capaz de contrarrestar el descenso de los niveles plasmáticos de saquinavir causado por las rifamicinas o c) tres ITIAN (abacavir, zidovudina y lamivudina), con la ventaja adicional de favorecer la cumplimentación al disminuir notablemente el número de comprimidos.
2. Indinavir, nelfinavir, amprenavir, lopinavir y delavirdina están contraindicados si se utiliza simultáneamente rifampicina. Los niveles de nevirapina disminuyen un 37% en presencia de rifampicina, por lo que su empleo debe asimismo evitarse.
3. Si se utiliza rifampicina, nunca deben utilizarse pautas de TAR que asocien IP con ITINAN (10).
4. Aunque rifabutina (RFB) es más cara y más tóxica que la rifampicina y no existe en preparados de combinación, tiene la ventaja de permitir el uso simultáneo de indinavir, nelfinavir o amprenavir (reduciendo la dosis de rifabutina a 150 mg/24 h.). Si se asocia con efavirenz debe aumentarse la dosis de RFB a 450 mg/día. En la práctica son opciones terapéuticas poco utilizadas.

5. La creciente utilización de pautas efectivas de TAR consistentes en la asociación de tres ITIAN abre una potente alternativa terapéutica que facilita el tratamiento simultáneo de la tuberculosis y la infección por el VIH.

La infección por *Mycobacterium avium complex (MAC)*, a diferencia de la tuberculosis, aparece casi exclusivamente en las fases muy avanzadas de la infección por el VIH, cuando el recuento de linfocitos CD4+ <50 cel/μL. A diferencia de lo ocurrido en Estados Unidos, en España la incidencia ha sido muy escasa, inferior al 1% anual. La infección por MAC es una de las infecciones oportunistas que más ha visto descender su incidencia tras la aparición del TAR de gran actividad. Actualmente es excepcional diagnosticar infección por MAC en España.

El tratamiento de la infección por MAC debe contemplar el hecho de la resistencia intrínseca de esta micobacteria a isoniácida, pirazinamida y estreptomina, así como la necesidad de asociar varios antimicrobianos para evitar la aparición precoz de resistencias. Actualmente está bien establecido el tratamiento (AI), siendo de elección la asociación de claritromicina (500 mg/12 h) y etambutol (15 mg/kg/día), con o sin rifabutina (300 mg/día, disminuyéndola a 150 mg/día si se utiliza TAR que contenga efavirenz o IP)(11). La inclusión de RFB complica notablemente el tratamiento, dadas las interacciones de las rifamicinas con los IP e ITINAN ya comentadas previamente. Sin embargo, su asociación disminuye el desarrollo de resistencias a macrólidos aunque no mejora la eficacia microbiológica del tratamiento (12). En conclusión, si no existen problemas de interacciones farmacológicas, debe elegirse una terapia triple. En caso contrario, claritromicina más etambutol son, en general, suficientes.

Tabla 1. **Tratamiento de las infecciones por micobacterias en pacientes infectados por el VIH**

PATÓGENOS	SINDROMES	TRATAMIENTO	COMENTARIOS
<i>M. tuberculosis</i>	-Pulmonar -Extrapulmonar (ganglionar, hepática, meníngea, ósea, etc.)	INH 5 mg/kg/d + RIF 10 mg/kg/d, 6-9 meses + PZA 30mg/kg/d, 2meses +/- ETB 15-25 mg/kg/d, 2 meses (si prevalencia de resistencia a INH>4%)	Si no se usa RMP ó INH, prolongar el tratamiento hasta 12-18 meses. Tener presente las interacciones con los IP e ITINAN.
<i>Mycobacterium avium complex</i>	Formas diseminadas con afectación hepática, esplénica, de médula ósea, ganglionar y pulmonar	Claritromicina 500 mg/12h + ETB 15mg/kg/d ± RFB 300mg/d (150 mg. si TAR con IP)	Se requiere profilaxis secundaria con claritromicina ó azitromicina + etambutol.

(RIF: rifampicina; INH: isoniácida; PZA: pirazinamida; ETB: etambutol; RFB: rifabutina; IP: inhibidores de la pro-teasa; ITINAN: inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos)

2. PARÁSITOS

La incidencia de estas infecciones ha descendido de forma muy importante desde la introducción de las nuevas pautas de TAR. El tratamiento de las más frecuentes se resume en la Tabla 2.

La **neumonía por *Pneumocystis carinii* (NCP)**, la más prevalente de las infecciones parasitarias en pacientes infectados por el VIH, es la tercera enfermedad indicadora de SIDA en Andalucía (10%) tras la tuberculosis (43,7%) y la candidiasis esofágica (14,5%) (3). Aunque *Pneumocystis carinii* (recientemente renombrado *Pneumocystis jirovecii* por sus características genéticas) se clasifica actualmente como un hongo, es clásico incluirlo en el apartado de los parásitos. El tratamiento más eficaz es el cotrimoxazol (AI) (13). Su principal inconveniente es la alta frecuencia con que causa efectos adversos, obligando a su retirada hasta en un 40% de los casos. La principal alternativa es la pentamidina intravenosa, aunque esta droga es menos eficaz, con toxicidad notablemente más grave y menos efectiva. Es importante destacar que en muchos casos los efectos adversos causados por el cotrimoxazol no son graves; en tales casos sería de gran utilidad intentar una pauta de desensibilización (14). Otras alternativas, poco utilizadas en la práctica, se expresan en la Tabla 2.

El sistema nervioso central (SNC) es la localización más frecuente de la infección por ***Toxoplasma gondii*** en pacientes infectados por el VIH y es también la infección más frecuente del SNC en estos pacientes. En Andalucía es la cuarta enfermedad indicadora de SIDA, con una prevalencia del 5%. La máxima incidencia ocurre en individuos con CD4 < 100 cel/μL y serología positiva (IgG) frente a *T. gondii*. El diagnóstico de la encefalitis toxoplásmica se basa en la existencia de clínica compatible y hallazgos en TAC y/o RM cerebral sugestivos o característicos. Ante tales hallazgos debe iniciarse tratamiento empírico (AII)(15). Si no se produce respuesta favorable tras 7-14 días de tratamiento y/o existen datos en contra de toxoplasmosis cerebral (lesión única en RM cerebral, serología negativa frente a *T. gondii*, etc.), debe realizarse biopsia cerebral, si no existe contraindicación. El tratamiento de elección es la asociación de pirimetamina y sulfadiacina más ácido fólico, 4-6 semanas (AI) (16). Si existe intolerancia a sulfadiacina –hecho relativamente común– puede sustituirse por clindamicina, con una eficacia similar en la fase aguda. Otras opciones se muestran en la Tabla 2.

La **leishmaniasis visceral**, causada por *Leishmania donovani*, es una infección oportunista infrecuente en pacientes infectados por el VIH, con una prevalencia del 2,6% en Andalucía (3). Sin embargo, en una serie de 128 pacientes VIH + que cumplían criterios de fiebre de origen desconocido fue la segunda etiología más frecuente (16%) tras la tuberculosis (5). El tratamiento de elección siguen siendo los antimoniales (Glucantime®) (BII), cuyo principal inconveniente es su elevada incidencia de efectos adversos. La anfotericina B deoxicolato y sus nuevas formas lipídicas han mostrado igual eficacia que los antimoniales, con tasas de recidiva similares (17). Sin embargo, han de administrarse por vía intravenosa y, en el caso de las presentaciones liposomales, tienen un precio muy elevado. La anfotericina complejo lipídico muestra mejor tolerancia que los antimoniales, siendo actualmente de elección para algunos autores

(17, 18). La administración intermitente de anfotericina liposomal a dosis de 5 mg/kg ha mostrado resultados interesantes en una pequeña serie, minimizando costos y recursos (19). La pentamidina, la asociación de alopurinol a los antimoniales y otras opciones terapéuticas no han demostrado beneficios concluyentes.

En la Tabla 2 se muestra el tratamiento de varios patógenos causantes de infección intestinal en pacientes infectados por el VIH.

Tabla 2. **Tratamiento de las principales infecciones por parásitos en pacientes infectados por el VIH.**

PATÓGENOS	SINDROMES	TRATAMIENTO	COMENTARIOS
<i>Pneumocystis carinii</i> (<i>Pneumocystis jirovecii</i>)	Neumonía bilateral. Raramente otras localizaciones ó formas diseminadas.	Cotrimoxazol, 15-20 mg/kg/d de TMP y 75-100 mg/kg/d de SMX, IV u oral, 21 días. Alternativas: <ul style="list-style-type: none"> • Pentamidina 4 mg/kg/d IV, 21 días. • Clindamicina 600 mg/6h IV + primaquina 30 mg/día oral • Pentamidina inhalada o atovaquona 750 mg/12 oral en PCP leves 	Si PaO ₂ <70 mmHg: utilizar cotrimoxazol por vía IV y asociar metilprednisolona: 40mg/12h, 5d; después 40mg/d, 5d y luego 20mg/d, 11d.
<i>Toxoplasma gondii</i>	Lesiones focales en SNC y coriorretinitis. Más raro: pulmonar, peritoneal, etc.)	Sulfadiazina 1g/6h oral+ pirimetamina 200mg x1d y luego 50-75 mg/d, 4-6 semanas + ácido fólico 10mg/d. Alternativas: Pirimetamina + clindamicina 600mg/6h ó dapsona 100mg/d ó claritomicina 1g/12h ó azitromicina 1g/d ó atovaquona 750mg/6h	Si existe hipertensión endocraneal, asociar dexametasona, 16 mg. IV y luego 4 mg/6h IV.
<i>Leishmania infantum, spp.</i>	Kala-azar. Otras formas (cutánea, digestiva, respiratoria)	Antimoniales (Glucantime®) 20mg/kg/d, 30d IM +/- Alopurinol 21mg/kg/d Alternativas y recaídas: Anfotericina B 0.5-0.7mg/kg hasta 1-1.5g total o Anfotericina liposomal (AmBisome®), 3-5 mg/Kg/d	

Tabla 2. Tratamiento de las principales infecciones por parásitos en pacientes infectados por el VIH.

PATÓGENOS	SINDROMES	TRATAMIENTO	COMENTARIOS
<i>Cryptosporidium parvum</i>	Enteritis, diarrea crónica, colangitis esclerosante. Menos frecuente otras localizaciones (pulmonar)	Paramomicina 500mg/6h, 4-6sem. Azitromicina 600mg/d, 4 semanas.	Si no respuesta: octeótrido 100µg/8h subcutáneo. Tratamiento antirretroviral con inhibidores de proteasa.
<i>Isoospora belli</i>	Enteritis, menos frecuentes otras localizaciones (ganglios retroperitoneales)	Cotrimoxazol 960 mg/6h, 10 días seguido de la mitad de dosis 3 semanas ó pirimetamina 75 mg/d, 10-14d.	Mantenimiento: cotrimoxazol 960 mg, 3 veces por semana.
Microsporidios (<i>Enterocytozoon bieneusi</i> , <i>Encephalitozoon intestinalis</i>)	Enterocolitis crónica, colangitis, queratoconjuntivitis, sinusitis, hepatitis e infección diseminada.	Albendazol 400mg/8-12h, 4-8 sem. o cotrimoxazol 960mg/6h, 10d ó atovaquona 250mg/8h, 4sem.	Se asocia a cifras CD4+ <50 cel/µL, suelen presentar malabsorción.
<i>Cyclospora cayetanesis</i>	Diarrea.	Cotrimoxazol 960 mg/6h, 10días.	Mantenimiento: 960 mg, 3veces/sem.
<i>Giardia lamblia</i>	Enterocolitis, malabsorción	Metronidazol 250-500 mg/8h, 5días ó albendazol 400mg/d x5d ó tinidazol 2g, 1 día	Aislamiento entérico.

(TMP: trimetopim; SMX: sulfametoxazol).

3. VIRUS

En la Tabla 3 se resume el tratamiento de las infecciones virales más importantes en pacientes infectados por el VIH. Sin embargo, algunas de ellas merecen comentarios particulares.

La incidencia de las infecciones por **citomegalovirus** (CMV) en individuos infectados por el VIH ha descendido de forma espectacular desde la introducción de las nuevas pautas de TAR. Los fármacos de elección para el tratamiento son ganciclovir y foscarnet, con una eficacia similar y una respuesta inicial del 80-90% (AI)(20). Valganciclovir (ganciclovir oral) será de elección cuando esté comercializado en nuestro país y la vía oral sea practicable. Cidofovir, una droga notablemente nefrotóxica (debe administrarse con probenecid y prehidratación con solución salina), presenta una eficacia similar y su administración cada 7-14 días es más cómoda; sin embargo, se dispone de mucha menos experiencia clínica que con los dos primeros antivirales. Algunos autores proponen asociar ganciclovir y foscarnet cuando no se produzca res-

puesta clínica a la monoterapia con alguno de ellos. La utilización de tratamiento exclusivamente intravítreo, si bien ha sido utilizada extensamente por algunos grupos, no constituye una opción terapéutica aceptada. Por último es importante llamar la atención sobre la denominada vitritis de recuperación del sistema inmune, cuadro con respuesta inflamatoria fulminante que cursa con pérdida brusca de agudeza visual, vitritis y edema macular. Ocurre en pacientes con antecedentes de retinitis por CMV que inician TAR y su evolución suele ser favorable en tratamiento con corticoides (21).

La incidencia de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) ha descendido de forma notable desde la introducción del TAR de gran actividad. Asimismo, el TAR es responsable del aumento de la supervivencia y disminución de las secuelas neurológicas observadas en estos pacientes (22). Ningún tratamiento específico ha demostrado clara eficacia en casos de LMP. En estudios observacionales se ha comunicado cierta mejoría neurológica y aumento de la supervivencia en pacientes con LMP tratados con cidofovir asociado al TAR (CIII). Sin embargo y con la información actualmente disponible no es posible recomendar cidofovir como tratamiento de elección en las infecciones por este virus oportunista.

Tabla 3. Tratamiento de las infecciones víricas más importantes en pacientes infectados por el VIH.

PATÓGENOS	SINDROMES	TRATAMIENTO	COMENTARIOS
<i>Citomegalovirus</i>	Retinitis	Inducción: <ul style="list-style-type: none"> • Valganciclovir, 900 mg/12h, oral, 21 días. • GCV, 5-7.5 mg/kg/12h IV, 2-3 semanas. • Foscarnet IV 90 mg/kg/12h, 2-3 sem • Cidofovir IV 5 mg/kg/sem, 2sem. • Implante de GCV intraocular + Valganciclovir, 900 mg/día • Tratº. intravítreo (GCV y foscarnet) 	Mantenimiento: <ul style="list-style-type: none"> • Valganciclovir, 900 mg/día • GCV 5-10 mg/kg/d IV, 3-5 días por semana. • Foscarnet 90-120 mg/kg/d IV • Cidofovir, 5mg/kg IV cada 2 sem. • Tratº. intravítreo (GCV y foscarnet)
	Afectación gastrointestinal (colitis, esofagitis, gastritis, enteritis), encefalitis, polirradiculoneuritis, neumonía	<ul style="list-style-type: none"> • GCV, 5-7.5 mg/kg/12h IV, 3-6 semanas. • Foscarnet IV 90 mg/kg/12h, 3-6 semanas 	Elegir GCV en pacientes con insuficiencia renal y foscarnet en pacientes con reserva medular limitada.

Tabla 3. **Tratamiento de las infecciones víricas más importantes en pacientes infectados por el VIH.**

PATÓGENOS	SINDROMES	TRATAMIENTO	COMENTARIOS
Herpes simple	Moderado	Aciclovir 200mg, 5 veces/d, 5-7d, ó famciclovir 250mg/8h, 5-7d ó valaciclovir 1 g/12h, 5-7d	En herpes resistente, foscarnet o cidofovir.
	grave o refractario	Aciclovir 800 mg oral 5 veces/d o 5-10 mg/Kg/8h IV, >7 días	
	Visceral	Aciclovir, 30 mg/kg/día IV, 14-21 días.	
Herpes zóster	Uni ó multimetamérico.	Aciclovir 800mg, 5veces/d, 7-10 días, ó famciclovir 500 mg/8h, 7-10 días. ó valaciclovir 1 g/8h, 7-10días.	En herpes resistente, foscarnet o cidofovir
	Diseminado, con afectación oftálmica o visceral.	Aciclovir, 30 mg/kg/día IV, 7-14 días.	
Papovavirus JC	Leucoencefalopatía multifocal progresiva	Tratamiento antirretroviral	
Parvovirus B-19	Anemia aplásica	Inmunoglobulina G 0.4g/kg/d iv, x 5-10 días.	Repetir ciclo si recurrencia.
Molluscum contagiosum	Lesiones cutánea umbilicadas	Crioterapia con N líquido, curetaje, electrocauterización	Regresión espontánea con tratamiento antirretroviral.
Papilomavirus humano	Condiloma acuminado anogenital	Podofilino al 10%	Crioterapia, electrocauterización.

(GCV: ganciclovir) (7)

4. BACTERIAS

En la tabla 4 se muestran los aspectos terapéuticos de las infecciones bacterianas más representativas que encontramos en los pacientes con infección por el VIH. De ellas destacaremos las siguientes:

Rhodococcus equi es un bacilo grampositivo aerobio intracelular, a veces ácido-alcohol resistente, que está emergiendo como patógeno oportunista en los pacientes infectados por el VIH. Se han publicado pequeñas series de casos y revisiones de la literatura (23-25). La mayoría de los casos se presentan como neumonía cavitada, de inicio subagudo y curso crónico. Otras manifestaciones incluyen abscesos, osteomielitis, panoftalmitis, infecciones de heridas, bacteriemia. El diagnóstico se realiza con el cul-

tivo de *R. equi* en esputo, lavado broncoalveolar ó sangre. No hay ningún tratamiento de elección bien establecido. Es resistente in vitro a penicilina y cefalosporinas. Se considera que la vancomicina es el antibiótico más activo frente a *R. equi*. La recomendación más extendida es la combinación de dos antibióticos bactericidas inicialmente (vancomicina + eritromicina ± rifampicina) (BIII), y continuar con antibióticos con actividad intracelular por tiempo prolongado, al menos 3-6 meses.

La infección por *Treponema pallidum* en los pacientes con infección por el VIH presenta con frecuencia respuestas serológicas inusuales, en la mayoría de los casos con títulos más elevados de lo esperado, aunque también se han comunicado falsos negativos o la aparición retardada de serorreactividad. No obstante, ambos test, treponémicos y no treponémicos pueden ser interpretados en ellos.

Cuando la clínica sugiere sífilis y los test son negativos o inciertos, pueden ser útiles otras alternativas (biopsia de la lesión, examen en campo oscuro, tinción fluorescencia directa del material...). Debe descartarse neurosífilis en todo paciente infectado por el VIH con enfermedad neurológica.

En comparación con los pacientes sin infección por el VIH, los coinfectados por *T. pallidum* y VIH con sífilis precoz, pueden tener un mayor riesgo, aunque no cuantificado y probablemente mínimo, de complicaciones neurológicas y mayor tasa de fracaso con los regímenes terapéuticos recomendados. Sin embargo, ningún tratamiento para la sífilis ha demostrado ser más eficaz en la prevención de neurosífilis en VIH+ que los regímenes recomendados en los pacientes VIH-. Un ensayo terapéutico de penicilina G benzatina 2,4 millones UI para la sífilis primaria o secundaria encontró que los pacientes con infección por el VIH respondían peor serológicamente, pero los fracasos clínicos fueron raros (26). Es fundamental un cuidadoso seguimiento post-tratamiento.

Tratamiento de la sífilis primaria y secundaria

El tratamiento recomendado es Penicilina G benzatina 2,4 millones UI en una sola dosis IM (A1). Algunos autores sugieren tratar como la sífilis tardía (x3 semanas) (27).

Pueden aparecer alteraciones del LCR en ausencia de neurosífilis, tanto en pacientes VIH+ como VIH-, que responden bien al tratamiento con penicilina, por lo que algunos expertos recomiendan analizar el LCR después del tratamiento y modificar la terapia de acuerdo a los resultados.

Seguimiento: evaluación clínica y serológica tras 3-6-9-12 y 24 meses. Los pacientes con criterio de fallo del tratamiento deben manejarse igual que los VIH- (retratamiento y examen de LCR), del mismo modo que los pacientes con títulos en los test no treponémicos que no desciendan cuatro veces en 6-12 meses. La mayoría de los autores prefieren el retratamiento con 2,4 millones de Penicilina G benzatina / sem (x3 semanas) si el LCR es normal.

Tratamiento de la sífilis latente

En los pacientes con infección por el VIH con sífilis latente o de duración incierta, debe realizarse estudio de LCR previo al tratamiento. Si el LCR es negativo, el tratamiento recomendado es con 2,4 millones de Penicilina G benzatina / sem (x3 semanas) (A1).

Tratamiento de la neurosífilis

La afectación del SNC puede ocurrir en cualquier estadio de la infección. En los pacientes con evidencia clínica de afectación neurológica (por ejemplo, síntomas oftálmicos o auditivos, pares craneales, síndrome meníngeo..) debe realizarse estudio de LCR. El tratamiento de elección es penicilina G sódica 3-4 millones UI /4h IV, 10-14 días (AI). Como tratamiento alternativo: penicilina G procaína 2,4 millones UI/día IM + probenecid 500 mg/6h VO, 10-14 días. Algunos expertos recomiendan el tratamiento de los pacientes con alteraciones auditivas causadas por la sífilis tal como si de neurosífilis se tratara, a pesar de LCR normal.

Seguimiento: estudio de LCR cada 6 meses hasta que el recuento celular se normalice. También se evalúa el VDRL y la proteinorraquia, pero los cambios en estos dos parámetros son lentos y la persistencia de anomalías menos importante. Si el recuento celular no desciende en 6 meses o el LCR no es completamente normal en dos años, considerar retratamiento.

Un ensayo clínico (28) mostró que ceftriaxona (2g IV/d, 10 días) fue equivalente a penicilina G (4millones UI /4h, 10 días) en el tratamiento de la neurosífilis, pero los resultados fueron considerados no concluyentes debido al pequeño tamaño de la muestra (30 pacientes) y las diferencias basales existentes entre los dos grupos.

Tratamiento en alérgicos a penicilina

Ningún tratamiento alternativo a la penicilina se considera adecuado en los pacientes con infección por el VIH. Si existe historia de alergia, se recomienda efectuar los test cutáneos, y si el resultado es positivo o no están disponibles, desensibilizar.

Desensibilización parenteral: 1 UI intravenosa, doblar la dosis con intervalos de 15 minutos o incrementar la dosis 10-20 veces con intervalos de 30 minutos.

Tabla 4. **Tratamiento de las infecciones bacterianas en pacientes infectados por el VIH.**

PATÓGENOS	SINDROMES	TRATAMIENTO	COMENTARIOS
<i>Salmonella spp.</i>	Gastroenteritis, frecuentemente con bacteriemia. Sepsis sin focalidad. Menos frecuente, metástasis sépticas en huesos, vasos...	Ciprofloxacino 200mg/12h IV ó 750 mg/12h vo, 2 semanas. Alternativo: Ampicilina, cotrimoxazol, ceftriaxona.	Recaídas frecuentes. Profilaxis con cotrimoxazol.
<i>Treponema pallidum</i>	-Lúes primaria y secundaria, sin neurolúes. -Lúes latente -Neurolúes	-Penicilina G benzatina 2,4 MU im, una dosis -Peni G benzatina 2,4 MU/ semana x3 sem. -Penicilina G sódica 2-4 MU/4h, 14 días ó Penicilina G procaína 2,4 MU/d+ probenecid 500mg/d, 14 días	Siempre examen de LCR, descartar neurolúes. En alérgicos a penicilina, intentar desensibilización. Si no, usar doxiciclina (eritromicina no eficaz).

Tabla 4. Tratamiento de las infecciones bacterianas en pacientes infectados por el VIH.

PATÓGENOS	SINDROMES	TRATAMIENTO	COMENTARIOS
<i>Rhodococcus equi</i>	Neumonía cavitada, abscesos cerebrales, abscesos subcutáneos, bacteriemia, afect.ósea	Tratamiento inicial: Vancomicina 1g/12h IV+ eritromicina 500mg/6h IV+/- rifampicina 600mg/d vo, 2-3 semanas	Tratamiento continuación, varios meses: eritromicina + rifampicina. Cirugía en algunos casos
<i>Bartonella (henselae y quintana)</i>	Angiomatosis bacilar-peliosis hepática Afectación ósea, SNC, ganglios, endocarditis	Eritromicina 500 mg/6h po,iv. Eritromicina+Gentamicina ó rifampicina*	*En caso de endocarditis, osteomielitis y peliosis hepática.
<i>Nocardia asteroides</i>	Neumonía cavitada. Afectación del SNC (abscesos cerebrales), hueso y piel.	Cotrimoxazol 20-100 mg/kg/día Cotrimoxazol+Imipenem ó Ceftriaxona.	Tratamiento prolongado, varios meses.

5. HONGOS

Entre las infecciones causadas por hongos en los pacientes con infección por el VIH cabe destacar la infección por *Candida* sp. y *Cryptococcus neoformans*. Otras infecciones fúngicas de mayor interés en otros inmunodeprimidos no infectados por el VIH se incluyen en la tabla 5.

Candidiasis

• Candidiasis orofaríngea

Varios ensayos clínicos realizados antes de la introducción del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) demostraron la superioridad del tratamiento sistémico (con fluconazol por vía oral) de la candidiasis orofaríngea (COF) frente a las terapias tópicas (nistatina y clotrimazol), valorando tanto la tasa de respuesta clínica completa, como la respuesta micológica y la frecuencia de recidivas.

En cuanto a los fármacos de acción sistémica administrados por vía oral, fluconazol e itraconazol en suspensión, son probablemente equivalentes (30), con tasas de respuesta clínica entre 90% y 100%. Ketaconazol e itraconazol en cápsulas son menos eficaces debido a una menor absorción.

En pacientes sin afectación esofágica, con linfocitos CD4+ superiores a 50 cel/μL y con opciones de TARGA, parece razonable, a pesar de los resultados de los ensayos clínicos pre-TARGA, el uso de fármacos tópicos (7,31) (BII), con ello se logra una menor utilización de azoles, con el consiguiente ahorro económico y prevención de desarrollo de resistencias.

En pacientes con COF extensa, COF asociada a candidiasis esofágica (CE), pacientes con menos de 50 linfocitos CD4/μL, o sin opciones de TARGA es conveniente el

empleo de un azol sistémico, preferiblemente fluconazol (AI) o itraconazol en suspensión (32) (AI).

- **Resistencia a antifúngicos**

El principal factor de riesgo para la aparición de resistencias fue el uso diario o a días alternos de fluconazol. Antes de establecer el diagnóstico de COF resistente a azoles es preciso descartar que la falta de respuesta se deba a una absorción inadecuada, mala adherencia o interacciones farmacocinéticas.

En pacientes sin mejoría clínica con clotrimazol, nistatina, ketoconazol, o itraconazol puede existir respuesta a fluconazol. Ante la falta de respuesta clínica a fluconazol (200 mg/día durante 2 semanas), se pueden administrar dosis mayores del fármaco (hasta 800 mg/día). Esta estrategia puede tener éxito en caso de problemas de absorción o de interacciones farmacocinéticas desfavorables, aunque en pacientes que presenten cepas de *Candida* spp. resistentes de a azoles no suele ser eficaz.

En pacientes con COF leve/moderada resistente a altas dosis de fluconazol se pueden intentar las siguientes opciones:

1. Suspensión oral de anfotericina B. La dosis recomendada es 500 mg/6 horas durante 14 días. Su eficacia es limitada.
2. Suspensión oral de itraconazol (200 mg/día); su eficacia es algo mayor, con respuesta clínica favorable en el 65% de los casos. En pacientes con COF extensa o con afectación esofágica, el fármaco de elección es la anfotericina B parenteral.

- **Candidiasis esofágica**

En ensayos clínicos realizados antes del TARGA, fluconazol fue superior a ketoconazol, cápsulas de itraconazol y 5-flucitosina (5-FC) en el tratamiento de la CE. Tan eficaces como fluconazol fueron la combinación de cápsulas de itraconazol y 5-FC y la suspensión de itraconazol (33).

En pacientes con enfermedad avanzada los azoles pueden no ser eficaces, debiéndose recurrir a la anfotericina B deoxicolato o a sus formulaciones lipídicas.

El tratamiento de elección para la CE es fluconazol oral (AI) o la suspensión de itraconazol (34)(AI).

En los casos más graves, o en pacientes muy inmunodeprimidos, puede ser preciso el empleo de anfotericina B parenteral. Para la enfermedad esofágica refractaria son válidos los mismos principios que para la COF resistente (incremento de dosis de fluconazol/ anfotericina B parenteral).

- **Vulvovaginitis candidiásica**

Los episodios iniciales se controlan fácilmente con tratamiento tópico, siendo en general eficaces los tratamientos cortos con clotrimazol tópico, miconazol o butaconazol (cremas u óvulos) (35)(AI). Una dosis única de 150 mg de fluconazol es una alternativa simple y eficaz. La tasa de curaciones en los ensayos clínicos varía entre 72% y 98%.

Cryptococcus neoformans

• ***Criptococosis pulmonar***

Las recomendaciones para el tratamiento de la criptococosis pulmonar son las siguientes(36):

Pacientes con sintomatología leve-moderada o pacientes asintomáticos con muestras positivas pueden ser tratados con fluconazol, 200-400 mg /día (AII). En los casos en que no pueda emplearse fluconazol, una alternativa aceptable es itraconazol 400 mg/día (CII). Otra opción potencial es la terapia de combinación con fluconazol, 400 mg/día más flucitosina, 150 mg/kg/día, durante 10 semanas; sin embargo, la toxicidad, fundamentalmente gastrointestinal asociada a este régimen limita su utilidad (CII).

Pacientes con enfermedad de presentación grave, debe emplearse anfotericina B hasta el control de los síntomas y posteriormente continuar con fluconazol oral (BIII). El ketoconazol es generalmente inefectivo en el tratamiento de la criptococosis en pacientes con infección por el VIH por lo que debe ser evitado (DII).

• ***Meningitis criptocócica***

En el tratamiento de la meningitis criptocócica disponemos de tres fármacos anti-fúngicos efectivos: anfotericina B, fluconazol y flucitosina. El itraconazol parece ser menos efectivo que fluconazol (37). Dada la relativamente rápida aparición de resistencia, la flucitosina no es empleada en monoterapia, sino en combinación con anfotericina B o fluconazol. Dos ensayos clínicos encontraron que la combinación de anfotericina B más flucitosina fue superior a la anfotericina B sola o a fluconazol en monoterapia (38,39). Igualmente, el tratamiento con fluconazol más flucitosina fue más efectivo que fluconazol solo (40,41), aunque la toxicidad fue mayor con el primer régimen. Las formulaciones lipídicas de la anfotericina B se han empleado en el tratamiento de la meningitis criptocócica, mostrando ventajas en cuanto a la toxicidad respecto a la anfotericina B convencional cuando se emplea sola o asociada con flucitosina (42,43).

• ***Recomendaciones de tratamiento de inducción/consolidación:***

El tratamiento de inducción inicial de elección es anfotericina B (0.7-1 mg/kg/día IV, ≥ 2 semanas), junto con flucitosina, 100 mg/kg/día por vía oral, dividido en cuatro dosis (39,40,44,45) (AI). En los casos en que no puede emplearse flucitosina la anfotericina B sola es una alternativa aceptable (44) (BI). Tras dos semanas de tratamiento de inducción, puede iniciarse la terapia de consolidación con fluconazol 400 mg una vez al día por vía oral, durante 8 semanas o hasta la negativización del cultivo de LCR (39) (AI). Cuando no pueda emplearse fluconazol, itraconazol es una aceptable, si bien menos efectiva, alternativa (37,38) (BI). Las formulaciones lipídicas de anfotericina B se han mostrado beneficiosa en el tratamiento de pacientes con meningitis criptocócica e insuficiencia renal (39,43) (CII). Las dosis óptimas de éstas no se han determinado, pero AmBisome ha sido efectiva a dosis de 4 mg/kg/d (46). La combinación de fluconazol (400-800 mg/d) más flucitosina (100 mg/kg/día) se ha mostrado efectiva en el tratamiento de la meningitis criptocócica asociada al VIH,

pero debido a su toxicidad es recomendada solo como opción alternativa (40) (CII). La anfotericina B intratecal o intraventricular puede emplearse en casos refractarios cuando el tratamiento antifúngico sistémico ha fracasado, aunque por su inherente toxicidad y dificultad de administración se limita a tratamiento de rescate (CII).

- **Terapia de mantenimiento:**

Los pacientes con infección por el VIH y meningitis criptocócica exitosamente tratada, existe un elevado riesgo de recidiva en ausencia de tratamiento de mantenimiento. Esto se ha demostrado en estudio aleatorizado, doble ciego controlado con placebo, evaluando la efectividad de fluconazol para la terapia de mantenimiento tras el tratamiento primario eficaz con anfotericina B sola o en combinación con fluconazol en pacientes con SIDA. El tratamiento de mantenimiento de elección es fluconazol 200 mg/d oral (AI). Un ensayo comparativo aleatorizado demostró la superioridad de esta combinación frente a anfotericina B (1mg/kg/semana) . Se reserva para aquellos pacientes con múltiples recidivas a pesar de tratamiento con fluconazol o intolerancia a los azoles (CI). Otro estudio comparativo aleatorizado demostró la superioridad de fluconazol frente a itraconazol (200 mg/d) (42). Se recomienda, pues, el itraconazol solo en caso de fracaso o intolerancia a fluconazol (BI). Ketocozazol no es efectivo como terapia de mantenimiento (DII).

- **Manejo de la hipertensión intracraneal**

La elevación de la presión intracraneal es un importante factor que contribuye a la morbilidad y mortalidad de la meningitis criptocócica. Se define como una presión de apertura >200 mm H₂O, medida con el paciente en posición de decúbito lateral. Con esta definición, el 75% de 221 pacientes con infección VIH incluidos en un reciente estudio (45), presentaron hipertensión intracraneal basal; un 25% tuvieron presiones de apertura >350 mm H₂O. Los pacientes con presión intracraneal elevada presentaron manifestaciones neurológicas más severas (papiledema, hipoacusia, disminución agudeza visual, reflejos patológicos, cefalea grave y alteraciones mentales); así como una peor respuesta al tratamiento en las dos primeras semanas.

La principal intervención para reducir la presión intracraneal es el drenaje pleural percutáneo (46) (AII). Se recomienda descartar lesiones ocupantes de espacio mediante pruebas radiológicas cerebrales previo a la realización de la punción lumbar inicial (BII). Los pacientes con presión extremadamente alta >400 mm H₂O pueden requerir drenaje lumbar, especialmente si se requieren frecuentes punciones lumbares o éstas fallan en el control de los síntomas de hipertensión intracraneal. En caso de fracaso de ambos métodos o en presencia de déficits neurológicos progresivos, está indicado la realización de shunt ventriculoperitoneal (46) (BII). La terapia con esteroides no se recomienda en pacientes con infección VIH, dada la intensa carga fúngica y la elevada replicación (DIII). Acetazolamida y manitol no han demostrado claro beneficio en el manejo de la hipertensión intracraneal en la meningitis criptocócica (DIII). Un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, diseñado para el estudio de la eficacia de acetazolamida en el tratamiento de la hipertensión intracraneal en la meningitis criptocócica tuvo que interrumpirse prematuramente por efectos adversos graves en los pacientes que recibieron acetazolamida (47).

Tabla 5. Infecciones fúngicas en pacientes infectados por el VIH.

HONGOS			
<i>Candida sp.</i>	-Candidiasis oral -Esofagitis -Sistémica, endocarditis	-Solución de nistatina 3/d, 3-5 d. Fluconazol 100 mg/d ,vo., Ketoconazol 200mg/d, itraconazol 100 mg/d, 7-14 días -Fluconazol 100 mg/d, Itraconazol 200 mg/d, 10-14 días. Ketoconazol 400 mg, 14-21 días. -Anfotericina B, 0.5-1mg/kg/d, 2 sem., después 0.5-1, 1-3 veces/sem. Ambisome 1-3mg/kg/día, 2sem, después 0.5-1, 1-3 veces/sem.	Aparición de resistencia de <i>C.albicans</i> a imidazoles en pacientes con tratamiento prolongado. Sustitución por otras especies intrínsecamente resistentes (<i>C. krusei</i> , <i>C.tropicalis</i>)
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Meningitis, criptococemia, afectación pulmonar, criptococoma, cutánea.	-Inducción: Anfotericina B, 0.7mg/kg, 2 sem (opcional+fluorocitosina 25mg/kg/6h, 2 sem). -Consolidación: Fluconazol 400mg/d, 8 sem. Después 200 mg/d indefinido.	Tratamiento de la hipertensión intracraneal: si P >25cm agua y sintomatología ó >35cm con/ sin síntomas, practicar punciones evacuadoras a diario(20-30ml), ó colocar drenaje externo ó derivación de LCR.
<i>Aspergillus spp.</i>	Afectación pulmonar, sinusal y diseminada.	Anfotericina B 0,7mg/kg/d iv, duración total no definida. Formulaciones lipídicas de Anfotericina. Itraconazol 600 mg/día vo. Caspofungina 70 mg IV,1 día, después 50mg/d. Voriconazol 6 mg/kg/12h (día 1), después 4mg/kg/12h.	Cirugía esencial en casos de endocarditis, endoftalmitis, abscesos SNC, infección partes blandas tras traumatismo ó quemadura, osteomielitis y pleuritis extensa.
<i>Histoplasma capsulatum</i>	Pulmonar, diseminada, sd. hemofagocítico, obstrucción mediastínica	Anfotericina B, 0.7-1mg/kg/d hasta 1-2.5 g. Continuar con itraconazol 200 mg/d, indefinido.	Endémico en algunas áreas de EE.UU., Centro y Sudamérica.

Bibliografía

1. Secretaría del Plan Nacional sobre el SIDA. Tuberculosis en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. Ministerio de Sanidad y Consumo, Madrid, 1999
2. Selwyn PA, Hartel D, Lewis VA, et al. A prospective study of the risk of tuberculosis among intravenous drug users with human immunodeficiency virus infection. *N Eng J Med* 1989;320:545-550.
3. Grupo Andaluz para el Estudio de las Enfermedades Infecciosas (GAEI). Informe 1992-1999: 8 años de monitorización de la epidemia VIH/SIDA en Andalucía. Sevilla, 2000.
4. Barbado FJ, Pela JM. Fiebre de origen desconocido e infección por VIH. *Med Clin (Barc)* 1995;105:615-616.
5. Lozano F, Torres-Cisneros J, Bascuñana A, et al. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996;15:705-711.
6. American Thoracic Society. Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:1359-1374.
7. Podzamczar D, Arribas JR, Mallolas J, Peña JM, Pulido F. 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.
8. El-Sadr WM, Perlman DC, Denning E, Matts JP, Cohn DL. 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.
9. López-Cortés LF, Ruiz-Valderas R, Viciano P, et al. Pharmacokinetic interactions between Efavirenz and Rifampicin in HIV-infected patients with tuberculosis. *Clin Pharmacokinet* 2002;41:681-690.
10. CDC. Updated guidelines for the use of rifabutin or rifampin for the treatment and prevention of tuberculosis among HIV-infected patients taking protease inhibitors or nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors. *MMWR* 2000;49:185-189.
11. Benson CA, Cohn C, Willins P, et al. ACTG 223: An open prospective, randomized, study comparing efficacy and safety of claritromycin plus ethambutol, rifabutin or both for treatment of MAC disease in patients with AIDS. 6th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections. Chicago:1999; Abstract 249.
12. Gordin FM, Sullam PM, Shafran SD, et al. A randomized, placebo-controlled study of rifabutin added to a regimen of claritromycin and ethambutol for treatment of disseminated infection with MAC. *Clin Infect Dis* 1999;28:1080-1085.
13. Klein NC, Duncanson FP, Lenox Th, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole versus pentamidine for *Pneumocystis carinii* pneumonia in AIDS patients: results of a large prospective randomized treatment trial. *AIDS* 1992;6:301-306.
14. Caumes E, Guermonprez G, Leconte C, Katlama C, Bricaire F. Efficacy and safety of desensitization with sulfamethoxazole and trimethoprim in 48 previously hypersensitive patients infected with human immunodeficiency virus. *Arch Dermatol* 1997;133:465-469.
15. Ribera E, López-Aldeguer J, Pérez-Elías MJ, Podzamczar D. Toxoplasmosis cerebral. *Enf Infecc Microbiol Cli* 1998;16(Supl.1):45-51.
16. Katlama C, De Wit S, O'Doherty E, Van Glabeke M, Clumeck N. Pyrimethamine-clindamycin versus pyrimethamine-sulfadiazine as acute and long-term therapy for toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1996;22:268-275.

17. Laguna F, López-Vélez R, Pulido F, et al. Treatment of visceral leishmaniasis in HIV-infected patients: a randomized trial comparing meglumine antimoniate with amphotericin B. Spanish HIV-Leishmania Study Group. *AIDS* 1999;13:1063-1069.
18. Laguna F, Videla S, Jiménez-Mejías E, et al. Amphotericin B lipid complex vs meglumine antimoniate in the treatment of visceral leishmaniasis in HIV-infected patients: a multicenter, open-label, blinded, randomized, parallel controlled clinical trial. 8th CROI, Chicago: 2001;abstract 33.
19. Canora J, Troncoso E, Escobar T, Hernández-Quero J. Tratamiento de la coinfección VIH-leishmaniasis visceral con un nuevo régimen de Anfotericina B liposomal (AMB-L). *Med Clin* 2001;116:395.
20. Martín DF. Treatment of cytomegalovirus (CMV) in the era of highly active antiretroviral therapy. HIV clinical management. Vol 4. 1999 Medscape, Inc. <http://www.medscape.com>
21. Karavellas M, Lowder C, Macdonald C, Avila CP Jr, Freeman WR. Immune recovery vitritis associated with inactive cytomegalovirus retinitis: a new syndrome. *Arch Ophthalmol* 1998; 116: 169-175.
22. Tantisiriwat W, Tebas P, Clifford DB, Powderly WG, Fichtenbaum CJ. Progressive multifocal leucoencephalopathy in patients with AIDS receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 1999;28:1152-1154.
23. Verville TD, Huycke MM, Greenfield RA, Fine DP, Kuhls TL, Slater LN. *Rhodococcus equi* infections in humans. 12 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*1994;73:119-132.
24. Drancourt M, Bonnet E, Gallais H, Peloux Y, Raoult D. *Rhodococcus equi* infection in patients with AIDS. *J Infect* 1992; 24: 123-31.
25. Donisi A, Suardi MG, Casari S. *Rhodococcus equi* infection in HIV-infected patients. *AIDS* 1996;10:359-362.
26. Rolfs RT, Riduan Joesoef M, Hendershot EF, et al. A randomized trial of enhanced therapy for early syphilis in patients with and without human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1997; 337: 307-313
27. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for Treatment of Sexually Transmitted Diseases. *MMRW* 1998; 47(RR-1): 38
28. Marra CM, Boutin P, McArthur JC, et al. A pilot study evaluating ceftriaxone and penicilline G as the treatment agents for neurosyphilis in human immunodeficiency virus-infected individuals. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 540-4.
29. Ponz V, Greenspan D, Lozada-Nur F, et al. Oropharyngeal candidiasis in patients with AIDS: randomized comparison of fluconazole versus nystatin oral suspensions. *Clin Infect Dis* 1997;24:1204-1207.
30. Phillips P, De Beule K, Frechette G, et al. A double blind comparison of itraconazole oral solution and fluconazole capsules for the treatment of oropharyngeal candidiasis in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1998;26:1242-3.
31. Pons V, Greenspan D, Debruin M, the Multicenter Study Group. Therapy for oropharyngeal candidiasis in HIV-infected patients: a randomized, prospective, multicenter study of oral fluconazole versus clotrimazole troches. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1993;6:1311-6.
32. Graybill JR, Vazquez J, Darouiche RO, et al. Randomized trial of itraconazole oral solution for oropharyngeal candidiasis in HIV/AIDS patients. *Am J Med* 1998;104:33-9.

33. Wilcox CM, Darouiche RO, Laine L, Moskovitz BL, Mallegol I, Wu J. A randomized, double-blind comparison of itraconazol oral solution and fluconazol tablets in the treatment of esophageal candidiasis. *J Infect Dis* 1997;176:227-232.
34. Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD, et al. Practice Guidelines for the Treatment of Candidiasis. *Clin Infect Dis* 2000;30:662-78.
35. Reef SE, Levine WC, McNeil MM, et al. Treatment options for vulvovaginal candidiasis: background paper for development of 1993 STD treatment recommendations. *Clin Infect Dis* 1995;20(Suppl 1):S80-90.
36. Saag MS, Graybill RJ, Larsen RA, et al. Practice Guidelines for the Management of Cryptococcal Disease. *Clin Infect Dis* 2000;30:710-8.
37. Denning DW, Tucker RM, Hanson LH, et al. Itraconazole therapy for cryptococcal meningitis and cryptococcosis. *Arch Intern Med* 1989;149:2301-8.
38. de Gans J, Portegies P, Tiessens G, et al. Itraconazol compared with amphotericin B plus flucytosine in AIDS patients with cryptococcal meningitis. *AIDS* 1992;6:185-90.
39. van der Horst C, Saag MS, Cloud GA, et al. Treatment of cryptococcal meningitis associated with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1997;337:15-21.
40. Larsen RA, Leal MAE, Chan LS, et al. Fluconazole compared with amphotericin B plus flucytosine for the treatment of cryptococcal meningitis in AIDS: a randomized trial. *Ann Intern Med* 1990;113:183-7.
41. Larsen RA, Bozzette SA, Jones B, et al. Fluconazol combined with flucytosine for cryptococcal meningitis in persons with AIDS. *Clin Infect Dis* 1994;19:741-5.
42. Mayanja-Kizza H, Oishi K, Mitarai S, et al. Combination therapy with fluconazole and flucytosine for cryptococcal meningitis in Ugandan patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1998;26:1362-8.
43. Lenders AC, Reiss P, Portegies P, et al. Liposomal amphotericin B (Ambisome) compared with amphotericin B followed by oral fluconazole in the treatment of AIDS-associated cryptococcal meningitis. *AIDS* 1997;11:1463-71.
44. White M, Cirricioni C, Blevins A, Armstrong D. Cryptococcal meningitis: outcome in patients with AIDS and patients with neoplastic disease. *J Infect Dis* 1992;165:960-3.
45. Saag MS, Powderly WG, Cloud GA, et al. Comparison of amphotericin B with fluconazole in the treatment of acute AIDS-associated cryptococcal meningitis. *N Engl J Med* 1992;326:83-9.
46. Graybill RJ, Sobel J, Saag MS, et al. Diagnosis and management of increased intracranial pressure in patients with AIDS and cryptococcal meningitis. The NIAID Mycoses Study Group and AIDS Cooperative Treatment Groups. *Clin Infect Dis* 2000;30:47-54.
47. Newton PN, Thai le N, Tip NQ, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of acetazolamide for the treatment of elevated intracranial pressure in cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis* 2002;35:769-72.