

---

## Tuberculosis en pacientes infectados por el VIH

### *Tuberculosis in patients with HIV infection*

---

J. Úriz, J. Repáraz, J. Castiello, J. Sola

---

#### RESUMEN

La tuberculosis es un claro ejemplo de infección que requiere la inmunidad celular para su control. La extensión en todo el mundo de la epidemia por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) permitió que su interacción con la tuberculosis modificase la curva de descenso de esta última enfermedad en algunos países desarrollados y que, en otros con pocos recursos económicos y sanitarios que ya sufrían una elevada endemia tuberculosa, dicho problema se agravase. El VIH incrementa el riesgo de reactivación de infección tuberculosa latente y acelera la progresión después de la infección o de la reinfección; por otra parte, la enfermedad tuberculosa agrava el pronóstico de los pacientes infectados por VIH.

En este trabajo se exponen los aspectos diferenciales existentes en la clínica de la tuberculosis entre poblaciones infectadas por el VIH y no infectadas; también se comentan algunas características especiales respecto al tratamiento de la tuberculosis en pacientes VIH.

Con excepción de las infecciones cutáneas primarias producidas por inoculación accidental y las linfadenitis infantiles, la mayoría de los casos de enfermedad por micobacterias no tuberculosas (MNT) afectan a pacientes con ciertos factores predisponentes. En el caso concreto de los pacientes con sida, el profundo trastorno inmunológico provocado por el VIH comporta una particular susceptibilidad a padecer enfermedad invasiva por determinadas MNT, principalmente *M. avium complex* y *M. kansasii*.

**Palabras clave.** Tuberculosis. SIDA. VIH. Tratamiento. Micobacterias no tuberculosas.

#### ABSTRACT

Tuberculosis is a clear example of infection that requires cellular immunity for its control. The spread throughout the world of the Human Immunodeficiency Virus (HIV) resulted in its interaction with tuberculosis altering the descending curve of the latter disease in some developed countries, and brought an aggravation of the problem in other countries with few economic and health resources and where tuberculosis was endemic. HIV increases the risk of reactivation of latent tuberculosis infection and accelerates progression after infection or reinfection; on the other hand, TB aggravates the prognosis of patients infected with HIV.

This article sets out the differential aspects in the clinical manifestations of TB amongst populations with and without HIV infection; we also comment on some special characteristics in the treatment of tuberculosis in HIV patients.

With the exception of primary cutaneous infections produced by accidental inoculation and infantile lymphadenitis, the majority of the cases of disease due to non-tuberculosis mycobacteria (NTM) affect patients with certain predisposing factors. In the case of patients with AIDS, the deep immunological disorder provoked by HIV brings a particular susceptibility to suffering invasive disease due to certain NTM, principally *M. avium complex* and *M. kansasii*.

**Key words.** Tuberculosis. AIDS. HIV. Treatment. Non-tuberculosis mycobacteria.

An. Sist. Sanit. Navar. 2007; 30 (Supl. 2): 131-142.

---

Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital de Navarra. Pamplona.

#### Correspondencia:

Javier Úriz Ayestarán o Jesús Repáraz  
Servicio de Enfermedades Infecciosas  
C/ Irunlarrea, 3  
31008 Pamplona

## INTRODUCCIÓN

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) que fue aislado por L. Montagner y su equipo en 1983<sup>1</sup>, es el agente productor del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), que representa el estadio final de la infección por el VIH. Esta infección tiene un carácter prolongado en el tiempo junto a una latencia clínica igualmente prolongada, pero manteniendo una replicación vírica constante en los órganos linfoides, que finalmente se traduce en una alteración de la inmunidad celular lo suficientemente grave como para posibilitar el desarrollo de infecciones oportunistas que son generalmente endógenas y/o tumores, que definen la situación de SIDA<sup>2</sup>.

La extensión de la epidemia VIH en todo el mundo permitió que su interacción con la tuberculosis (TB) modificase la curva de descenso de tuberculosis en los países que habían conseguido dicha disminución como EEUU<sup>3</sup>, o que en los países en vías de desarrollo que sufrían una elevada endemia tuberculosa dicho problema se agravase<sup>4</sup>; el VIH incrementa el riesgo de reactivación de infección tuberculosa latente<sup>5</sup> y acelera la progresión después de la infección o de la reinfección<sup>6</sup>.

Desde la introducción del tratamiento antirretrovírico de gran actividad (TARGA) a finales de la década de los noventa, junto con programas de vigilancia y control, la incidencia de TB ha disminuido<sup>7</sup> en los países industrializados incluido España. Sin embargo, la TB de cualquier localización es la enfermedad indicativa de SIDA más frecuente en nuestro país hoy día<sup>8</sup>.

La situación en los países en desarrollo, especialmente en la región subsahariana de África y en Asia, el panorama es diferente. Allí, el número absoluto de los casos de ambas epidemias ha seguido aumentando además del número de casos de TB multirresistente. En el año 2005, según la OMS, el número de casos nuevos de TB en dichas regiones fue de 8,8 millones, de los cuales 7,4 millones se localizaban en Asia y África subsahariana. La TB causó la muerte de 1,6 millones de personas, entre ellas 195.000 infectados por el VIH<sup>9</sup>.

Un grave problema añadido en estas regiones es la existencia de cepas multirresistentes como el brote descrito en Sudáfrica de *Mycobacterium tuberculosis complex* extremadamente resistente (XDR) que afectó a 55 pacientes de los cuales el 44 % estaban infectados por el VIH, con una elevada mortalidad; fallecieron todos los pacientes menos uno. El antibiograma mostraba resistencia a rifampicina, isoniacida, alguna quinolona y al menos a alguno de los siguientes tuberculostáticos: capreomicina, kanamicina y ampicacina<sup>10</sup>.

## MECANISMOS PATOGENICOS

La tuberculosis es el ejemplo de infección que requiere la inmunidad celular para su control.

La característica principal de la infección VIH es el deterioro funcional constante y progresivo de los linfocitos CD4 tanto desde el punto de vista cuantitativo como cualitativo, con el consiguiente deterioro secundario de todo el sistema inmune celular. Los mecanismos patogénicos del deterioro de los linfocitos CD4 están relacionados directamente con un efecto citopático del VIH, pero existen otros mecanismos de destrucción indirecta implicados como causa del proceso de inmunosupresión (apoptosis secundaria a proteínas virales, alteraciones en la homeostasis linfocitaria) ya que la destrucción linfocitaria por efecto citopático directo no explica todos los fenómenos de disregulación inmunitaria que se observan en el sida<sup>11</sup>.

En el momento en que el deterioro de la inmunidad celular sea lo suficientemente grave permitirá el desarrollo de la tuberculosis, incluso con cifras de linfocitos CD4 superiores a las que se presentan otras infecciones oportunistas debido a un mayor poder patógeno de *Mycobacterium tuberculosis complex*.

En general, la localización pulmonar es más frecuente en los pacientes con cifras elevadas de linfocitos CD4 y se aprecia un mayor número de localizaciones extrapulmonares y de tuberculosis diseminadas en los casos con cifras menores de linfocitos CD4<sup>12</sup>.

El mecanismo patogénico más frecuentemente implicado en el desarrollo de

tuberculosis en los infectados por el VIH es la reactivación endógena, aunque existe la posibilidad de la primoinfección e incluso el de la reinfección exógena<sup>13</sup>.

Se describieron en EEUU<sup>14</sup> casos de primoinfección de TB en infectados por VIH, con rápida progresión a enfermedad tuberculosa y muerte al estar producidos por cepas de *Mycobacterium tuberculosis complex* multirresistentes.

## CARACTERÍSTICAS DE LA TUBERCULOSIS EN EL INFECTADO POR EL VIH

### Clinica

Existen algunos aspectos diferentes en la clínica de la tuberculosis, si se compara entre poblaciones infectadas por el VIH y no infectadas.

Una clínica atípica junto a manifestaciones generales más llamativas como fiebre, adenopatías y esplenomegalia es más frecuente en los VIH<sup>15</sup>. La característica más sobresaliente es la elevada frecuencia de localizaciones extrapulmonares<sup>16</sup> y/o diseminadas<sup>17</sup>.

### *Tuberculosis pulmonar*

La localización pulmonar se presenta con igual frecuencia que en los no infectados. Tampoco existen variaciones en cuanto a los síntomas de localización como tos, expectoración, hemoptisis, etc<sup>18</sup>, pero sí en cuanto a los hallazgos radiológicos. El patrón clásico de tuberculosis postprimaria de infiltrados cavitados o no en los segmentos apicales posteriores de los lóbulos superiores, es menos frecuente en los VIH<sup>15-18</sup>, en los cuales pueden existir desde radiografía normal, hasta condensaciones intersticiales o únicamente adenopatías mediastínicas. El rendimiento diagnóstico de la baciloscopia de esputo no parece estar disminuido en los pacientes VIH, aunque es significativa una mayor carga bacilífera en las tuberculosis pulmonares de los pacientes no-VIH<sup>19</sup>.

Debido a la clínica radiológica atípica de la tuberculosis pulmonar, el diagnóstico es de sospecha y por tanto se recomienda la recogida de esputo de forma rutinaria.

Igualmente, ante la sospecha de tuberculosis en un infectado VIH dada la elevada incidencia de localización diseminada, es preceptivo recoger muestras de orina, sangre y heces para su estudio.

### *Tuberculosis ganglionar*

Es la segunda localización más frecuente después de la pulmonar<sup>20</sup>. Los ganglios más afectados son los laterocervicales, axilares y mediastínicos.

Las adenopatías accesibles son inicialmente duras y dolorosas y posteriormente sufren un reblandecimiento.

La aspiración con aguja fina y la biopsia ganglionar son lo suficientemente diagnósticas como para que su realización sea obligada en el estudio de adenopatías en los VIH<sup>21</sup>.

### *Meningitis tuberculosa*

Los pacientes VIH con tuberculosis tienen incrementado el riesgo de meningitis, pero no existen diferencias en cuanto a la clínica y a la evolución<sup>22</sup>. Según Dubé y col la presencia de masas intracerebrales en los grupos con VIH es más frecuente que en los no VIH<sup>23</sup>.

### *Otras localizaciones*

La coexistencia de VIH y tuberculosis ha permitido una avalancha de publicaciones en los últimos años sobre localizaciones tuberculosas poco frecuentes hasta ahora: tuberculosis cerebrales<sup>23-24</sup>, abscesos tuberculosos esplénicos<sup>25</sup> y hepáticos<sup>26</sup>, tuberculosis pancreática<sup>27</sup>, tuberculosis intraabdominal<sup>28</sup>, intestinal<sup>29</sup>, siladenitis tuberculosa<sup>30</sup>, condrocostal<sup>31</sup> y otras localizaciones extrapulmonares<sup>32</sup>.

La bacteriemia por *Mycobacterium tuberculosis* es un hecho posible en los pacientes inmunocompetentes y común en los infectados VIH<sup>16</sup>. En un estudio realizado en un hospital penitenciario español por Dronda y col<sup>33</sup>, *M. tuberculosis* fue el aislamiento más frecuente en los hemocultivos. La realización de los hemocultivos para la detección de micobacterias tiene especial interés en el diagnóstico de formas extrapulmonares<sup>34</sup>.

### **Síndrome de reconstitución inmune**

En la actualidad se describe con cierta frecuencia un efecto paradójico, con empeoramiento de los síntomas previos de infecciones preexistentes, en los pacientes con cifra de linfocitos CD4 bajos en los que se inicia tratamiento antirretrovírico<sup>35</sup>. Aunque descrito previamente en pacientes sin infección VIH, la incidencia del síndrome de reconstitución inmune en los coinfectados aparece en un 33% de los pacientes frente a un 2% en los casos sin coinfección<sup>36</sup>.

### **VACUNACIÓN**

La vacunación con el bacilo de Calmette-Guérin está contraindicada en las personas infectadas por el VIH por lo controvertido de su eficacia y por el riesgo de enfermedad diseminada<sup>37</sup>.

### **QUIMIOPROFILAXIS**

La prevención de la infección/enfermedad tuberculosa se basa en el diagnóstico precoz del enfermo bacilífero y en el control de las personas PPD positivas (prueba de Mantoux o prueba de la tuberculina).

En la población VIH la prueba de PPD, debido a la situación de anergia que padecen muchos de los infectados, carece del poder discriminativo que posee en los inmunocompetentes. La falta de sensibilidad en los VIH del PPD obliga al planteamiento de profilaxis universal con isoniacida en la población VIH<sup>38</sup>, y sobre todo en aquellos países con una prevalencia de infección tuberculosa superior al 10% de la población como ocurre en España<sup>39</sup>.

Un problema añadido a esta potencial recomendación de profilaxis universal en los VIH es el debido a la posible falta de cumplimentación, debido a que en nuestro país la mayoría de los infectados por el VIH poseen el factor de riesgo de toxicomanía, con un porcentaje elevado de falta de cumplimentación. Además la hepatopatía crónica frecuente en esta población favorece el riesgo de aparición de toxicidad a la isoniacida.

La duración de la quimioprofilaxis es de doce meses con isoniacida (300 mg/24 h)<sup>40</sup>.

Se han propuesto pautas más cortas con tres tuberculostáticos (rifampicina, isoniacida, pirazinamida) para realizar la quimioprofilaxis, en un intento de evitar la falta de cumplimentación, ya que con ello se reduciría el tiempo de tratamiento profiláctico a tres meses<sup>41</sup>.

### **TRATAMIENTO**

Al igual que existen diferencias en cuanto a la clínica, vacunación y quimioprofilaxis de la tuberculosis entre los infectados por el VIH y los no infectados VIH, el tratamiento de la enfermedad tuberculosa en el primer grupo posee algunas características diferenciales, aunque no con respecto al número de fármacos.

La decisión de iniciar el tratamiento con tres o cuatro fármacos se basa en la tasa de resistencia primaria a isoniacida. En España, donde la cifra de resistencia primaria a isoniacida es del 4%, aunque en los coinfectados es discretamente superior<sup>42</sup>, la pauta inicial con solamente tres fármacos podría ser suficiente<sup>43</sup>.

Los tuberculostáticos que se utilizan son: rifampicina (600 mg/día), isoniacida (300 mg/día), pirazinamida (20-30 mg/kg/día) con o sin etambutol (15-25 mg/kg/día) durante los dos primeros meses; se completará el tratamiento con rifampicina e isoniacida a las mismas dosis anteriormente citadas otros siete meses.

La duración del tratamiento es un aspecto controvertido, y ante la existencia de algunos estudios que señalan un mayor porcentaje de recaídas en las pautas de seis meses, GESIDA (Grupo estudio de SIDA) recomienda la duración del tratamiento de nueve meses o seis meses después de la negativización de los cultivos<sup>43</sup>.

Una singularidad del tratamiento de la tuberculosis en los infectados por el VIH se deriva de las interacciones farmacológicas entre las rifamicinas y dos familias de antirretrovíricos: los inhibidores de la proteasa (IP) y los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITNAN). El problema radica en la capacidad de inducción o inhibición que poseen los tres grupos de fármacos sobre la familia de isoenzimas del citocromo P-450, que condicionan interacciones de difícil manejo.

Por tanto el tratamiento simultáneo inicial no es una buena opción, dado que el número elevado de pastillas que hay que administrar dificulta la adhesión del paciente, facilita la intolerancia digestiva y complica notablemente la identificación del fármaco específicamente responsable de toxicidad cuando esta se presenta.

Actualmente se recomienda el tratamiento prioritario de la TB, posponiendo si es posible entre 4 y 8 semanas el tratamiento antirretrovírico en aquellos pacientes en que esté indicado (linfocitos CD4 inferiores a  $350 \text{ céls/mm}^3$ ). En el momento de simplificar a rifampicina más isoniazida se puede iniciar el TARGA con dos inhibidores de la transcriptasa análogos a los nucleósidos (ITAN) y efavirenz (ITINAN) con la precaución de aumentar la dosis de efavirenz a 800 mg/día<sup>44</sup>. Otra pauta posible de tratamiento antirretroviral incluye dos ITAN con una combinación a dosis bajas de ritonavir (IP) y saquinavir (IP).

En caso de un deterioro inmunitario grave se puede adelantar el inicio del tratamiento antirretrovírico.

Aunque no existen datos clínicos suficientes que comparen la eficacia y respuesta clínica al tratamiento entre población infectada por VIH y población no-VIH, la impresión general es que no existen diferencias en cuanto a la defervescencia de los síntomas, el porcentaje de recidivas y mortalidad por tuberculosis entre ambas poblaciones, pero que la enfermedad tuberculosa agrava el pronóstico en cuanto a supervivencia de los pacientes infectados por VIH<sup>45</sup>.

Si existe un mayor fracaso terapéutico del tratamiento de la tuberculosis en los infectados por VIH, es por la falta de cumplimentación debido a las razones apuntadas en el apartado de quimioprofilaxis.

Este fracaso terapéutico por falta de cumplimentación no sólo tiene repercusiones vitales para el paciente, sino que además favorece la extensión de la TB a los convivientes y determina la aparición de cepas resistentes<sup>46</sup>.

También se ha señalado como causa de fracaso terapéutico la situación de malab-

sorción padecida en algunos casos de personas infectadas por el VIH<sup>47</sup>.

Se han descrito diversos brotes de tuberculosis multirresistente en infectados VIH dentro de áreas circunscritas de colectivos marginales en EEUU desde el año 1990<sup>48</sup>. Algunos de estos brotes además de tener carácter intrahospitalario con transmisión paciente-paciente han afectado a personal sanitario y han motivado la reevaluación de las medidas de aislamiento para la tuberculosis pulmonar en especial para los infectados VIH<sup>49</sup>.

La enfermedad tuberculosa producida por cepas multirresistentes se asocia con mayor frecuencia a tuberculosis diseminada, una pobre respuesta al tratamiento, imposibilidad de erradicar el microorganismo y una mayor mortalidad<sup>50</sup>.

## MICOBACTERIAS NO TUBERCULOSAS Y SIDA

La existencia de micobacterias diferentes de las causantes de la tuberculosis y la lepra se conoce desde finales del siglo XIX. Sin embargo, durante décadas no se atribuyó a estos microorganismos papel patógeno alguno, y su aislamiento a partir de muestras clínicas era considerado indefectiblemente como el resultado de una contaminación o una colonización transitoria. En 1954, Timpe y Runyon aportaron por vez primera pruebas demostrativas del poder patógeno de ciertas micobacterias no tuberculosas y establecieron un primer sistema de clasificación basado en la capacidad de producción de pigmento, la velocidad de crecimiento y las características morfológicas de las colonias de los diferentes organismos<sup>51</sup>. Posteriormente, a lo largo de los años se han ido identificando nuevas especies que se han añadido a la clasificación inicial respetando, en esencia, los grupos originales establecidos originariamente.

Las micobacterias no tuberculosas (MNT), también denominadas micobacterias atípicas o micobacterias ambientales oportunistas, son microorganismos ubicuos que se encuentran presentes en suelos, aguas, animales y alimentos diversos. Pueden contaminar muestras clínicas a partir de reservorios ambientales, coloni-

zar de forma transitoria las superficies corporales y, bajo determinadas circunstancias, producir enfermedad invasiva, tanto en el hombre como en algunos animales.

La prevalencia de las infecciones humanas producidas por MNT varía considerablemente de unas áreas geográficas a otras; así, mientras en los EEUU las MNT representan más del 30% del total de aislamientos de micobacterias potencialmente patógenas, en España su importancia cuantitativa es mucho menor, debido al predominio abrumador de *Mycobacterium tuberculosis*. La mayoría de las infecciones por MNT parecen producirse por inhalación, ingestión o inoculación directa de microorganismos a partir de reservorios exógenos. No existen pruebas concluyentes que demuestren la existencia de transmisión de persona a persona.

Los síndromes clínicos producidos por MNT incluyen cuadros de enfermedad pulmonar crónica (*M. avium complex*, *M. kansasii*)<sup>52,53</sup>, linfadenitis cervical infantil (*M. scrofulaceum*, *M. avium complex*)<sup>54</sup>, infecciones de tejidos blandos (*M. marinum*, *M. fortuitum*, *M. chelonae*)<sup>55</sup>, infecciones osteoarticulares (*M. kansasii*, *M. avium complex*, *M. fortuitum*, *M. chelonae*)<sup>56</sup> y enfermedad diseminada (*M. avium complex*, *M. kansasii*)<sup>57,58</sup>. Dado el potencial contaminante de las MNT y su capacidad de colonizar mucosas, el diagnóstico de enfermedad invasiva puede resultar difícil de establecer. En general, el diagnóstico de certeza requiere el aislamiento del microorganismo a partir de una muestra normalmente estéril o, si se trata de muestras no estériles, el aislamiento repetido de múltiples colonias de una misma especie en presencia de un cuadro clínico-radiológico compatible, habiéndose descartado además la existencia de otros patógenos potencialmente responsables del proceso<sup>59</sup>.

Con excepción de las infecciones cutáneas primarias producidas por inoculación accidental y las linfadenitis infantiles, la mayoría de los casos de enfermedad por MNT afectan a pacientes con ciertos factores predisponentes. En el caso concreto de los pacientes con SIDA, el profundo trastorno inmunológico provocado por el VIH comporta una particular susceptibilidad a

padecer enfermedad invasiva por determinadas MNT, principalmente *M. avium complex* y *M. kansasii*.

### **Enfermedad por *M. avium complex* en pacientes con SIDA**

*M. avium complex* (MAC) es un complejo de micobacterias ambientales no cromógenas (grupo III de Runyon) constituido por las especies *M. avium* y *M. intracellulare*. El área geográfica de máxima prevalencia de infección por MAC corresponde al sureste de los EEUU, en donde más del 70% de la población adulta muestra reactividad al test cutáneo específico.

MAC puede aislarse a partir de numerosos reservorios ambientales y animales. Sin embargo, se desconocen las fuentes y los mecanismos precisos por los que el hombre adquiere la infección. Se han propuesto como rutas posibles de contagio humano la vía aérea (inhalación de aerosoles originados a partir de aguas contaminadas) y la vía oral (ingestión de aguas o alimentos contaminados). Con anterioridad a la aparición del SIDA, MAC era conocido como agente productor de tres tipos de cuadros clínicos: 1. Enfermedad pulmonar lentamente progresiva en pacientes con historia de neumoconiosis, bronquiectasias o bronconeumopatía crónica obstructiva; 2. Linfadenitis cervical en niños menores de cinco años; y 3. Enfermedad diseminada en ciertas situaciones de inmunodeficiencia celular grave, tales como el trasplante de órganos o los tratamientos prolongados con altas dosis de esteroides. Entre los años 1985 y 1995, la infección por VIH se convirtió en el principal factor de riesgo de enfermedad diseminada por MAC; sin embargo, la aparición de los tratamientos antirretrovirales de gran eficacia en la segunda mitad de la década de 1990 redujo drásticamente la incidencia de la enfermedad asociada al SIDA, devolviendo el protagonismo a los grupos de riesgo clásicos<sup>60</sup>.

La infección diseminada por MAC constituye criterio definitorio de SIDA en presencia de infección por VIH. Su aparición no resulta de la reactivación endógena de una infección latente, sino de una exposición reciente al microorganismo. Los trac-

tos digestivo y respiratorio se consideran las principales puertas de entrada. En los EEUU, MAC es la principal causa de infección diseminada por micobacterias en pacientes con SIDA, mientras que en la Europa mediterránea y África el predominio corresponde a *M. tuberculosis*. El serotipo 4 es el más frecuente en las cepas de MAC aisladas de pacientes con SIDA.

La infección diseminada por MAC se presenta exclusivamente en las fases más avanzadas de la infección por VIH, coincidiendo con cifras de linfocitos CD4 inferiores a 100 céls/mL. Este hecho refleja la escasa virulencia intrínseca del microorganismo. El proceso sigue una evolución subaguda o crónica a lo largo de semanas o meses, y cursa de forma inespecífica con fiebre irregular, escalofríos, sudoración nocturna, anorexia, astenia, pérdida de peso, dolor abdominal, diarrea, malabsorción intestinal y consunción progresiva. Entre los datos de laboratorio destaca la existencia, casi constante, de una anemia grave normo o microcítica con cifras de hemoglobina inferiores a 8,5 g/dL, así como una marcada elevación de las fosfatasas alcalinas y de los reactantes de fase aguda. En ocasiones pueden aparecer infiltrados radiológicos pulmonares, acompañados o no de linfadenopatía generalizada (ganglios periféricos, mediastínicos, retroperitoneales, etc.). Se han descrito casos de ictericia obstructiva por compresión del colédoco por masas adenopáticas. Un hallazgo histológico observado en biopsias yeyunales de pacientes con infección diseminada por MAC es la presencia de acúmulos de bacilos ácido-alcohol resistentes en el interior de los macrófagos de la lámina propia intestinal con una mínima respuesta inflamatoria y escasez o ausencia de granulomas.

El diagnóstico de la infección diseminada suele establecerse por aislamiento de MAC en hemocultivos utilizando métodos de lisis-centrifugación o sistemas radiométricos (Bactec 13A). El tiempo medio de crecimiento es de 8-14 días. La rentabilidad diagnóstica del hemocultivo es muy elevada (90-95%) debido al carácter continuo de la bacteriemia que habitualmente desarrollan estos pacientes y a su enorme magnitud ( $10^2$ - $10^4$  ufc/ml). También tiene

valor diagnóstico de infección diseminada el aislamiento repetido de MAC a partir de dos o más productos no estériles (esputo, broncoaspirado, heces) en presencia de un cuadro clínico compatible.

MAC se muestra resistente *in vitro* a numerosos fármacos antituberculosos clásicos. Por otra parte, la correlación entre susceptibilidad *in vitro* y actividad *in vivo* no está bien establecida para la mayor parte de los agentes. La claritromicina y la azitromicina son actualmente, entre los antimicrobianos conocidos, los que poseen una mayor actividad intrínseca frente a MAC. En pacientes con SIDA e infección diseminada por MAC se han ensayado diversos esquemas terapéuticos, tanto combinados como en monoterapia. Dichos regímenes han incluido diferentes fármacos, tales como rifabutina, etambutol, clofacimina, claritromicina, azitromicina, amikacina, levofloxacino y ciprofloxacino, entre otros. Hoy día, descartada la monoterapia por la rápida selección de mutantes resistentes, el régimen recomendado consiste en la asociación de azitromicina (500 mg a días alternos) o claritromicina (500 mg/12h) con etambutol (15 mg/kg/24h), administrados ambos durante periodos prolongados de tiempo. Algunos autores recomiendan la adición de rifabutina (150-300 mg/24h), argumentando un aclaramiento más rápido de la micobacteriemia, una reducción del riesgo de desarrollo de resistencia a claritromicina y una mayor supervivencia. Esta combinación de dos o tres fármacos debe mantenerse durante al menos doce meses, siempre y cuando el tratamiento antirretroviral consiga elevar la cifra de linfocitos CD4 por encima de 100 céls/mL. En caso contrario, el régimen anti-MAC habrá de prolongarse indefinidamente. La obtención de una mejoría clínica apreciable requiere, en general, entre dos y ocho semanas, siendo tanto más rápida y completa cuanto más precoz sea el restablecimiento de la función inmunológica<sup>61</sup>. El empleo de corticoides puede estar justificado en los pacientes con pobre respuesta al tratamiento antibacteriano y en aquellos que presentan reacciones paradójicas graves tras la introducción del tratamiento antirretroviral (síndrome de restitución inmune).

Hace ya años se aprobó en los EEUU la indicación de profilaxis primaria de la infección diseminada por MAC en pacientes con infección por VIH y recuentos de linfocitos CD4 inferiores a 100 céls/mL. La pauta recomendada consiste en la administración de azitromicina (1.200 mg/semana), claritromicina (500 mg/24 h) o rifabutina (300 mg/24 h)<sup>62</sup>. En España, donde la prevalencia de infección por MAC es menor, la utilidad de esta medida resulta discutible. Por otro lado, la administración de rifabutina en monoterapia a pacientes con tuberculosis activa no diagnosticada puede inducir resistencia a rifampicina; este hecho debe tenerse especialmente en cuenta en países como el nuestro, donde la tuberculosis es una de las infecciones que con mayor frecuencia se asocia al SIDA.

### **Enfermedad por *M. kansasii* en pacientes con SIDA**

*M. kansasii* es una MNT fotocromógena (grupo I de Runyon) que, a diferencia de otras MNT, no ha sido aislada a partir de reservorios naturales. Sí se aísla con cierta frecuencia a partir de muestras procedentes de sistemas de distribución de agua corriente en los que ha demostrado ser capaz de sobrevivir durante largos períodos de tiempo. Aunque la estructura antigénica de *M. kansasii* es muy similar a la de *M. tuberculosis*, sus características morfológicas son algo diferentes; así, en muestras clínicas teñidas con técnicas de ácido-alcohol resistencia, las formas individuales de *M. kansasii* aparecen ligeramente más largas y gruesas que los bacilos tuberculosos, observándose además unas bandas transversales que les confieren un aspecto "atigrado" característico. Las áreas geográficas de máxima prevalencia de infección por *M. kansasii* corresponden a las regiones suroccidentales de los EEUU, la isla de Gran Bretaña y ciertas cuencas mineras de la Europa continental. Los mecanismos por los que el hombre adquiere la infección por *M. kansasii* no se conocen con exactitud, aunque se supone que en la mayoría de los casos la transmisión se produce por inhalación de aerosoles contaminados.

En pacientes con diversos tipos de neumopatías crónicas, *M. kansasii* puede

producir una infección pulmonar lentamente progresiva, a menudo cavitada, cuyas características clínicas y radiológicas la asemejan a la tuberculosis clásica<sup>63</sup>. De forma esporádica se han comunicado casos de afectación extrapulmonar, casi siempre en relación con inmunodeficiencias graves de naturaleza diversa. Como ocurrió con MAC, la incidencia de la enfermedad por *M. kansasii* se incrementó de forma notable tras la aparición del SIDA, y volvió a reducirse a raíz de la introducción del tratamiento antirretroviral de gran eficacia. Con todo, *M. kansasii* continúa siendo hoy día la segunda causa más frecuente de enfermedad por MNT en pacientes infectados por VIH. En estos pacientes, a diferencia de MAC, *M. kansasii* suele producir una afectación exclusivamente pulmonar (la infección diseminada es relativamente infrecuente), y su aparición no requiere una inmunodeficiencia tan profunda<sup>64</sup>.

La enfermedad pulmonar por *M. kansasii* en pacientes con SIDA es un proceso de lenta evolución que cursa con fiebre, tos, expectoración purulenta o hemoptoica y disnea de intensidad variable. La presentación radiológica sigue dos patrones fundamentales, a saber: condensación alveolar localizada de forma preferente en los lóbulos superiores, o infiltrado intersticial bilateral difuso. Ambos patrones se asocian con frecuencia a la existencia de lesiones cavitadas. Estos hallazgos contrastan con las manifestaciones radiológicas de la tuberculosis pulmonar asociada al SIDA, donde predominan los infiltrados de localización no apical, las adenopatías hiliares y el derrame pleural, siendo, por el contrario, poco habitual la presencia de cavitación. El diagnóstico requiere el aislamiento de *M. kansasii* a partir de muestras respiratorias (esputo, broncoaspirado, lavado broncoalveolar) en presencia de un cuadro clínico compatible. Dado que -al contrario que muchas otras MNT- *M. kansasii* no se comporta como un contaminante de laboratorio y que sólo raramente coloniza el tracto respiratorio, la positividad de dos cultivos consecutivos permite establecer un diagnóstico de certeza, mientras que un solo cultivo positivo tiene un significado incierto.



*M. kansasii* se muestra habitualmente sensible a rifampicina y etambutol. Los porcentajes de susceptibilidad a isoniacida varían de unas zonas geográficas a otras, mientras que la resistencia a pirazinamida es prácticamente universal. Las quinolonas fluoradas, la claritromicina y la azitromicina poseen una excelente actividad in vitro, aunque su utilidad como agentes de primera línea está aún por establecer. El régimen terapéutico recomendado actualmente para la enfermedad por *M. kansasii* consiste en la asociación de rifampicina, isoniacida y etambutol hasta al menos un año después de la negativización de los cultivos. En caso de resistencia o intolerancia a alguno de los fármacos citados, éste debe reemplazarse por claritromicina, azitromicina, cicloserina o levofloxacino. En los pacientes que reciben tratamiento antirretroviral con inhibidores de la proteasa, la rifampicina debe sustituirse por rifabutin (150 mg/24 h) con el fin de evitar una desfavorable interacción farmacológica que pudiera reducir peligrosamente los niveles plasmáticos del antirretroviral y, al mismo tiempo, incrementar peligrosamente los de la rifampicina.

### Otras MNT productoras de enfermedad en pacientes con SIDA

Al margen de MAC y de *M. kansasii*, diversas MNT han sido descritas de forma ocasional como causantes de enfermedad en pacientes con SIDA. Tal es el caso de *M. haemophilum*<sup>65</sup>, *M. celatum*<sup>66</sup>, *M. simiae*<sup>67</sup>, *M. malmoensis*<sup>68</sup>, y, sobre todo, *M. genavense*.

*M. genavense* es una MNT que fue caracterizada inicialmente por Böttger y Hirschel a principios de la década de 1990<sup>69</sup>, y que durante los años previos a la aparición del tratamiento antirretroviral de gran eficacia produjo varias decenas de casos de infección diseminada, todos ellos en pacientes con SIDA y recuentos de linfocitos CD4 inferiores a 100 células/mL<sup>70,71</sup>. Se asume que la distribución geográfica del microorganismo es universal y que los medios acuáticos constituyen su reservorio ambiental primario.

La infección diseminada por *M. genavense* cursa con manifestaciones clínicas similares a las producidas por MAC. Sin

embargo, el diagnóstico puede resultar especialmente difícil de establecer ya que *M. genavense* no crece en medios sólidos y lo hace de forma escasa y lenta en medios líquidos. Las muestras clínicas de mayor rentabilidad diagnóstica son la sangre, las heces, la médula ósea y el tejido ganglionar. La identificación se lleva a cabo mediante técnicas de amplificación genética utilizando iniciadores de las regiones conservadas del RNA ribosómico 16S micobacteriano.

En la actualidad no existe un tratamiento definido para la infección diseminada por *M. genavense*. No obstante, regímenes terapéuticos similares a los utilizados en la infección diseminada por MAC (con inclusión de claritromicina a dosis de 1-2 g/24 h) han proporcionado grados variables de mejoría clínica y negativización de los hemocultivos. Como en el caso de la enfermedad por MAC, el restablecimiento de una función inmunológica adecuada mediante un tratamiento antirretroviral eficaz es esencial para la erradicación de *M. genavense*.

### BIBLIOGRAFÍA

1. BARRÉ SINOUSI F, CHERMANN JC, REY F, NUGEYRE MT, CHAMARET S, GRUEST J et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Science* 1983; 220: 868-871.
2. FAUCI AS. The human immunodeficiency virus: infectivity and mechanisms of pathogenesis. *Science* 1988; 239: 617-622.
3. PITCHENIK AE, FERTEL D. Tuberculosis and nontuberculous mycobacterial disease. En: *Medical management of AIDS patients*. The Medical Clinics of North America 1991; 1.
4. PITCHENIK AE. Tuberculosis control and the AIDS epidemic in developing countries. *Ann Intern Med* 1991; 113: 89-91.
5. BUCHER HC, GRIFFITH LE, GUYATT GH, SUDRE P, NAEF M, SENDI P et al. Isoniazid prophylaxis for tuberculosis in HIV infection: a meta-analysis of randomized controlled trials. *AIDS* 1999; 13: 501-507.
6. DALEY CL, SMALL PM, SCHERTE GF, SCHOOLNIK GK, McADAM RA, JACOBS WR et al. An outbreak of tuberculosis with accelerated progression among persons infected with the human immunodeficiency virus: an analysis using restriction-fragment-length polymorphisms. *N Engl J Med* 1992; 326: 231-235.

7. Reported tuberculosis in the United States 2000. Center for Disease Control and Prevention, August 2001.
8. Sistema Estatal de Información sobre VIH y SIDA. Registro Nacional de nuevos casos. Situación a 31 de diciembre. En [www.isciii.es/htdocs/centros/epidemiologia/epi\\_sida.jsp](http://www.isciii.es/htdocs/centros/epidemiologia/epi_sida.jsp).
9. Who Repot 2007. Global Tuberculosis Control Surveillance, Planning, Finncancing. En: [www.who.int/tb/publications/global\\_repots/en/index.html](http://www.who.int/tb/publications/global_repots/en/index.html).
10. GANDHI NR, MOLL A, STURM AW, PAWINSKI R, GOVENDER T, LALLOO U et al. Extensively drug-resistant tuberculosis as a cause of death in patients co-infected with tuberculosis and HIV in rural area of South Africa. *Lancet* 2006; 368: 1575-1580.
11. ALCAMÍ J. Avances en la inmunopatología de la infección por el VIH. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2004; 22: 486-496.
12. URIZ J, SOLA J, CASTIELLO J, REGALADO J, KUTZ M. *Mycobacterium tuberculosis* y SIDA. II Congreso Nacional sobre el SIDA. Bilbao 1993. Abstract C-112.
13. SMALL PM, SHAFFER RW, HOPEWEL PC, SIGH P, MURPHY MJ, DESMOND E et al. Exogenous reinfection with multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* with advanced HIV infection. *N England J Med* 328: 1137-1144.
14. FISCHL MA, UTTAMCHANDANI RB, DAIKOS GL, POBLETE RB, MORENO JN, REYES RR et al. An outbreak of tuberculosis caused by multiple drug-resistant among patients with HIV infection. *Ann Inter Med* 1992; 117: 177-183.
15. SORIANO E, MALLOLAS J, GATELL JM, LATORRE X, MIRO JM, PECHAR M et al. Characteristics of tuberculosis in HIV infected patients: a case control study. *AIDS* 1998; 2: 429-433.
16. ROMERO J, ROCA V, PICAZO JJ, PALAU E, SANTILLANA T, DE LA TORRE F. Características de la tuberculosis en pacientes con infección por VIH. *Enf Infecc Microbiol Clin* 1991; 1Suppl: 38S-46S.
17. BOUZA , DIAZ MD, MORENO S, BERNARDO DE QUIRÓS JC, VICENTE T, BERENQUER J. *Mycobacterium tuberculosis* bacteriemia in patients with and without human immunodeficiency virus infection. *Arch Intern Med* 1993; 153: 296-500.
18. FERNÁNDEZ A, ARAZO P, AGUIRRE JM, ARRIBAS JL. Tuberculosis pulmonar: diferencias entre pacientes seropositivos y seronegativos para el virus de la inmunodeficiencia humana. *An Med Intern (Madrid)* 1993; 10: 381-385.
19. BRINDLE RJ, NUNN PP, GITHUI W, ALLEN BW, GATHUA S, WAIYAKI P. Quantitative bacillary response to treatment in HIV-associated pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 958-961.
20. GARCÍA-MARTOS P, CASTAÑO MA, CANUETO J, HÓHZ L, DÍAZ J, GONZÁLEZ-BORRACHERO ML. Tuberculosis en 34 pacientes con infección por VIH. *Enf Infecc Microbiol Clin* 1991; 9: 488-490.
21. PITHIE AD, CHICKSEN B. Fine-needle extrahoracic lymphnode aspiration in HIV-associated sputum-negative tuberculosis. *Lancet* 1992; 340: 1504-1505.
22. BERENQUER J, MORENO S, LAGUNA F, VICENTE T, ADRADES M, ORTEGA A et al. Tuberculous meningitis in patients infected with human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1992; 326: 668-672.
23. DUBÉ MP, HOLTOM PD, LARSEN RA. Tuberculous meningitis in patients with and without immunodeficiency virus infection. *Ann J Med* 1992; 93: 520-524.
24. NAVARRO R, PÉREZ JA, CASTILLO M, ERRANDO E, ALOS M, GÓMEZ D. Tuberculosis miliar y tuberculosas cerebrales. A propósito de un caso. *An Med Intern (Madrid)* 1993; 10: 443-445.
25. BOTEL JP, MARISTANY MT, MIRALLES R, LÓPEZ-COLOMÉS JL, RUBIÉS J. Splenic tuberculous in patients with AIDS. *Rev Infect Dis* 1991; 13: 1069-1071.
26. MARTÍN I, AGUAYO DM, CORDERO F, PUJOL DE LA LLAVE E. Abscesos hepáticos tuberculosos como forma de presentación de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *An Med Intern (Madrid)* 1993; 10: 123-126.
27. EYER WA, DE SA CA, PINTO JF, GAMEIRO CA. Pancreatic tuberculosis as a manifestación the human immunodeficiency virus (letter). *Clin Infect Dis* 1993; 16: 332.
28. BASCUÑANA A, TORRES A, PÉREZ M, LÓPEZ A, RENDÓN A, PÉREZ E. Abscesos abdominales tuberculosos en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida: descripción de cinco caso. *Med Clin (Barc)* 1990; 95: 259-261.
29. FRIEDENBERG KA, DRAGUESKU JO, KIBAYU M, VALENZUALEA JE. Inestinal perforation due to *Mycobacterium tuberculosis* in HIV-infected individuals, Report of two cases. *An J Gastroenterol* 1993; 88: 604-607.

30. DE LA FUENTE J, PRIETO I, BORDÓN J, FERNÁNDEZ P. Tuberculous siladenitis (letter). *Med Clin (Barc)*; 100: 637.
31. MARTOS JA, OLM M, MIRÓ JM, MALLOTAS J, LETANG E, BRANCOS MA et al. Tuberculosis condrocostal y condroesternal en dos heroinómanos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Med Clin (Barc)* 1989; 93: 467-470.
32. SHAFER RW, KIM DS, WEISS JP, QUALE JM. Extrapulmonary tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus. *Medicine (Baltimore)* 1991; 70: 384-397.
33. DRONDA F, CHAVES F, GONZÁLEZ A, CATALÁN S, FERNÁNDEZ F. Bacteriemia por *Mycobacterium tuberculosis* en pacientes coinfectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Med Clin (Barc)* 1993; 101: 534-537.
34. MATTAR S, MORTA M, DROBNIC L, HERNÁNDEZ P, PALLARÉS E, GIMENO JL et al. Sepsis por *Mycobacterium tuberculosis* en pacientes con SIDA. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1992; 10: 29-31.
35. DE SIMONA JA, POMERANTZ RJ, BABINCHAK TJ. Inflammatory reactions in VIH 1 infected persons after initiation of highly active antiretroviral therapy. *Ann Intern Med* 2000; 133: 447-454.
36. CHIEN JW, JHONSON JL. Paradoxical reaction in HIV and pulmonary TB. *Chest* 1998; 114: 933-936.
37. WELTMAR AC, ROSE DN. The safety of Bacille Calmette-Guérin vaccination in the HIV infection and AIDS. *AIDS* 1993; 7: 149-157.
38. JORDAN TJ, LEWIT EM, MONTGOMERY RL, REICHMAN LB. Isoniazid as preventive therapy in HIV-infected intravenous drug abusers. *JAMA* 1992; 265: 2987-2991.
39. DE MARCH P. Tuberculosis y SIDA. Situación en España. Perspectiva (editorial). *Rev Clin Esp* 1990; 186: 365-368.
40. American Thoracic Society and Centers for Disease Control and Prevention. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: S221-S247.
41. Hong Kong Chest Service/Tuberculosis Research Centre Madras/British Medical Research Council. A double blind placebo-controlled clinical trial of three antituberculosis chemoprophylaxis regimens in patients with silicosis in Hong Kong. *An Rev Respir Dis* 1992; 145: 36-41.
42. CAMINAL L, TRAPIELLA L, TELENTI M, FERNÁNDEZ BERNALDO DE QUIRÓS J. Características de la tuberculosis en un hospital general durante el período 1993-1998. Análisis de resistencias e infección por VIH. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002; 20: 68-73.
43. PODZAMCER D, ARRIBAS JR, MALLOTAS 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 antirretroviral. Recomendaciones del Grupo de Estudio del Sida (GESIDA)/ Plan Nacional del Sida. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2001; 19: 376-392.
44. LÓPEZ-CORTES LF, RUIZ R, VICIANA P, ALARCÓN A, LEON E, SARASA M et al. Pharmacokinetic interactions between rifampicin and efavirenz in patients with tuberculosis and HIV infection. Program and abstract of the 8th Conference on retrovirus and Opportunistic Infections; February 4-8; 2001; Chicago, Illinois; Abstract 32.
45. STONEBURNER R, LAROCHE E, PREVOTS R, SINGH T, BLUM M, TERRY P et al. Survival in a cohort of human immunodeficiency virus-infected tuberculosis patients in New York City. *Arch Intern Med* 1992; 152: 2033-2037.
46. ISEMAN MD. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med* 1993; 329: 784-791.
47. BERNING SE, HUITT GA, ISEMAN MD, PELOQUIN CA. Malabsorption of antituberculosis medications by a patient with AIDS (letter). *N Engl J Med* 1992; 327: 1817-1818.
48. DOOLEY SW, JARVIS WR, MARTONE WJ, SNIDER DE. Multidrug-resistant tuberculosis (editorials). *Ann Int Med* 1992; 117: 257-259.
49. PEARSON ML, JEREB JA, FRIEDEN TR, CRAWFORD JT, DAVIS BJ, COOLEY SW et al. Nosocomial transmission of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Ann Int Med* 1992; 117: 191-196.
50. FISCHL MA, DAIKOS GL, UTTAMCHANDANI RB, POBLETE RB, MORENO JN, REYES RR et al. Clinical presentation and outcome of patients with HIV infection and tuberculosis caused by multiple-drug-resistant bacilli. *Ann Int Med* 1992; 117: 184-190.
51. TIMPE A, RUNYON EH. The relationship of atypical acid-fast bacteria to human disease. *J Lab Clin Med* 1954; 44: 202-209.
52. WALLER EA, ROY A, BRUMBLE L, KHOOR A, JOHNSON MM, GARLAND JL. The expanding spectrum of *Mycobacterium avium* complex-associated pulmonary disease. *Chest* 2006; 130: 1234-1241.
53. YAMAMOTO M. Pulmonary disease due to *Mycobacterium kansasii* in Japan. *Intern Med* 1997; 36: 240-241.

54. JINDAL N, DEVI B, AGGARWAL A. Mycobacterial cervical lymphadenitis in childhood. *Indian J Med Sci* 2003; 57: 12-15.
55. LIAO CH, LAI CC, DING LW, HOU SM, CHIU HC, CHANG SC et al. Skin and soft tissue infection caused by non-tuberculous mycobacteria. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007; 11: 96-102.
56. GLICKSTEIN SL, NASHEL DJ. *Mycobacterium kansasii* septic arthritis complicating rheumatic disease: case report and review of the literature. *Semin Arthritis Reum* 1987; 16: 231-235.
57. COTTINHO C, BRANDES E, PARDINAS M, RIVAS C. Disseminated mycobacterial infections in patients with AIDS. Evaluation of blood cultures. *Rev Argent Microbiol* 2005; 37: 196-198.
58. PARENTI DM, SYMINGTON JS, KEISER J, SIMON GL. *Mycobacterium kansasii* bacteremia in patients infected with HIV. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 1001-1003.
59. American Thoracic Society. Diagnosis and treatment of disease caused by non-tuberculous mycobacteria. *Am J Respir Crit Care* 1997; 156: 1-25.
60. SHAFRAN SD, MASHINTER LD, PHILLIPS P, LALONDE RG, GILL MJ, WALMSLEY SL et al. Successful discontinuation of therapy for disseminated *Mycobacterium avium* complex infection after effective antiretroviral therapy. *Ann Intern Med* 2002; 137: 734-737.
61. HORSBURGH CR JR, GETTINGS J, ALEXANDER LN, LENNOX JL. Disseminated *Mycobacterium avium* complex disease among patients infected with HIV. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 1938-1943.
62. HEWITT RG, PAPANDONATOS GD, SHELTON MJ, HSIAO CB, HARMON BJ, KACZMAREK SR et al. Prevention of disseminated *Mycobacterium avium* complex infection with reduced dose clarithromycin in patients with advanced HIV disease. *AIDS* 1999; 13: 1367-1372.
63. EVANS SA, COLVILLE A, EVANS AJ, CRISP AJ, JOHNSTON IDA. Pulmonary *Mycobacterium kansasii* infection: comparison of clinical features, treatment and outcome with pulmonary tuberculosis. *Thorax* 1996; 51: 1248-1252.
64. CARPENTER JL, PARKS JM. *Mycobacterium kansasii* infections in patients positive for HIV. *Clin Infect Dis* 1991; 13: 789-796.
65. STURENBURG EE, HORSKOTTE MA, ABERLE J, MEYER K, RICHTER E, LAUFS R et al. Disseminated *Mycobacterium haemophilum* infection as initial manifestation of AIDS. *Tuberculosis* 2004; 84: 341-345.
66. PIERSIMONI C, TORTOLI E, DE LALLA F, NISTA D, DONATO D, BORMIGIA S et al. Isolation of *Mycobacterium celatum* from patients infected with HIV. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 144-147.
67. SAMPAIO JL, ARTILES N, PEREIRA RM, SOUZA JR, LEITE JP. *Mycobacterium simiae* infection in a patient with AIDS. *Braz J Infect Dis* 2001; 5: 352-355.
68. FAKIH M, CHAPALAMADUGU S, RICART A, CORRIERE N, AMSTERDAM D. *Mycobacterium malmoeense* bacteremia in two AIDS patients. *J Clin Microbiol* 1996; 34: 731-733.
69. BÖTTGER EC, TESKE A, KIRSCHNER P, BOST S, CHANG HR, BEER V et al. Disseminated *Mycobacterium genavense* infection in patients with AIDS. *Lancet* 1992; 340: 76-80.
70. THOMSEN VO, DRAGSTED UB, BAUER J, FUURSTED K, LUNDGREN J. Disseminated infection with *Mycobacterium genavense*: a challenge to physicians and mycobacteriologists. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 3901-3905.
71. BESSESEN MT, SHLAY J, STONE-VENOHR B, COHN DL, REVES RR. Disseminated *Mycobacterium genavense* infection: clinical and microbiological features and response to therapy. *AIDS* 1993; 7: 1357-1361.