

# Infección pediátrica por micobacterias no tuberculosas

F. Baquero-Artigao

Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Infantil La Paz. Madrid. España.

En los últimos años ha existido un incremento en los aislamientos de micobacterias no tuberculosas en nuestro medio. Sin embargo, son muy escasas las publicaciones pediátricas sobre estas infecciones en nuestro país (13 artículos desde 1990 hasta 2004). El objetivo de este estudio es revisar la epidemiología, los métodos diagnósticos y el tratamiento de las infecciones por micobacterias no tuberculosas en el niño.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes de la infección pediátrica por micobacterias no tuberculosas son la linfadenitis, la infección pulmonar y la infección diseminada en el inmunodeprimido. La adenitis cervical por micobacterias no tuberculosas suele tener un curso crónico con tendencia a la fistulización y cicatrización. La exéresis quirúrgica es el tratamiento de elección. El drenaje de la adenopatía no debe realizarse por el riesgo de recurrencias y fistulización persistente. El tratamiento médico con azitromicina o claritromicina asociados a rifabutina, etambutol o ciprofloxacino debe reservarse para casos en los que la familia rechace la cirugía, la afectación sea extensa, la resección sea incompleta o aparezcan recurrencias.

La infección pulmonar por micobacterias no tuberculosas en el niño sano es excepcional, aunque se describen con una frecuencia cada vez mayor en pacientes con fibrosis quística. En estos casos, la distinción entre colonización y enfermedad es complicada. La persistencia de cultivos positivos en esputo, sobre todo si la baciloscopia es positiva y el paciente sufre un deterioro clínico o respiratorio, es indicación de iniciar tratamiento.

La infección diseminada por micobacterias no tuberculosas puede aparecer en pacientes con inmunodepresión grave, especialmente niños infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) con recuentos de CD4 inferiores a 100/ $\mu$ l. El tratamiento antibiótico precoz con al menos tres fármacos que incluya un macrólido y la recuperación inmunológica con un tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) son las claves para mejorar la calidad de vida y la supervivencia de estos niños.

## Palabras clave:

*Micobacterias no tuberculosas. Adenitis cervical. Infección pulmonar. Infección diseminada.*

## PEDIATRIC INFECTIONS CAUSED BY NONTUBERCULOUS MYCOBACTERIA

During the last few years, nontuberculous mycobacteria (NTM) have been isolated with increasing frequency in our environment. However, there are only a few reports of pediatric NTM infections in Spain (13 articles since 1990). This article presents an update of the epidemiology, diagnostic methods, and treatment of these infections in children.

The most frequent clinical syndromes caused by NTM include lymphadenitis, pulmonary and disseminated infections in immunocompromised children. NTM cervical adenitis usually causes chronic infection associated with sinus tract formation and scarring. The treatment of choice is surgical excision of the involved node. Incision and drainage of the enlarged node should be avoided because it can lead to chronic drainage or sinus tract formation. Medical treatment with azithromycin or clarithromycin associated with rifabutin, ethambutol or ciprofloxacin should be reserved for cases in which the family refuses surgery, a recurrence occurs or complete excision is impossible.

Pulmonary disease caused by NTM is relatively rare in immunocompetent children, but is increasingly reported in children with cystic fibrosis. In these patients, the clinical significance of the presence of NTM in the sputum is unclear. The persistence of positive cultures, especially if bacilloscopy is positive and the patient shows clinical evidence of pulmonary disease exacerbation, is an indication to start treatment.

Disseminated infection caused by NTM can appear in patients with severe immunodepression, especially in HIV-infected children with CD4 cell counts of less than

**Correspondencia:** Dr. F. Baquero-Artigao.  
Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Infantil La Paz.  
Pº de la Castellana, 261. 28046 Madrid. España.  
Correo electrónico: fbaquero@teleline.es

Recibido en noviembre de 2004.  
Aceptado para su publicación en enero de 2005.

**100 cells/mm<sup>3</sup>. Early antibiotic therapy with at least three drugs including a macrolide, and immune recovery with aggressive antiretroviral therapy are the keys to improving quality of life and survival in these patients.**

#### Key words:

*Nontuberculous mycobacteria. Cervical adenitis. Pulmonary disease. Disseminated infection.*

## INTRODUCCIÓN

Las micobacterias no tuberculosas producen una gran variedad de manifestaciones clínicas en el niño, desde linfadenitis de curso subagudo a infecciones diseminadas en pacientes inmunodeprimidos<sup>1-3</sup>. A pesar de que su frecuencia está aumentando en los últimos años<sup>4-6</sup>, son escasas las publicaciones sobre infecciones pediátricas en nuestro país<sup>7-19</sup>. El objetivo de este artículo es revisar la epidemiología, los métodos diagnósticos, las manifestaciones clínicas y el manejo terapéutico de las infecciones por micobacterias no tuberculosas en niños, aportando nuevos datos sobre su frecuencia en nuestro medio en pacientes sanos e inmunodeprimidos.

## EPIDEMIOLOGÍA

Las micobacterias no tuberculosas son bacilos grampositivos, ácido-alcohol resistentes y aerobios que difieren del bacilo tuberculoso en la velocidad de crecimiento, requerimientos nutricionales, capacidad para producir pigmentos, actividad enzimática, sensibilidad a la temperatura y resistencia a los agentes antituberculosos. Están distribuidas por todo el mundo, son ubicuas en el ambiente y pueden aislarse en el agua natural y de suministro, tierra, polvo, leche, diferentes animales, especialmente aves, e incluso instrumental o soluciones para uso médico o de laboratorio<sup>1,2</sup>. Pueden formar parte de la flora saprofita del hombre o actuar como verdaderos patógenos. La infección ocurre tras la inhalación, inoculación o ingestión de material contaminado por micobacterias, siendo excepcional la transmisión entre personas<sup>2</sup>.

A la clasificación inicial de Runyon, basada en la morfología de las colonias, pigmentación y velocidad de crecimiento, se han ido incorporando nuevas especies con el desarrollo de nuevas técnicas de cultivo y de identificación molecular. En la actualidad se reconocen más de cien, aunque sólo algunas son patógenas para el hombre<sup>20</sup>.

En España se ha objetivado un importante ascenso de las infecciones por micobacterias no tuberculosas en los últimos años<sup>4</sup>. Las especies más frecuentes son *Mycobacterium gordonae*, *M. xenopi* y *M. avium complex*, aunque existen variaciones importantes según el área geográfica<sup>5</sup>. Este incremento puede deberse al mejor conocimiento de la enfermedad, a las nuevas técnicas de diagnóstico microbiológico y al descenso de la vacunación con bacilo de Calmette-Guérin (BCG) y de la infección tuberculosa en nuestro país. El control de la tuberculosis ha provoca-

do un aumento de la sensibilización a micobacterias no tuberculosas, que en la actualidad puede ser la causa fundamental de las falsamente elevadas prevalencias de infección tuberculosa en varias áreas de España<sup>6</sup>. Así, se estima que entre el 20 y el 50% de los niños con reacción tuberculínica positiva y sin factores de riesgo para la tuberculosis están infectados por micobacterias no tuberculosas<sup>21</sup>. Sin embargo, todavía se desconoce la prevalencia real de estas infecciones en nuestro medio. En el estudio más reciente comunicado en 1998, Villate et al<sup>22</sup> encuentran el 15% de infectados por *M. avium* en niños vizcaínos no vacunados con BCG.

## DIAGNÓSTICO

La identificación de la micobacteria permite la exclusión de la tuberculosis y la selección del mejor régimen terapéutico. Las tinciones clásicas de Ziehl-Neelsen o Kinyoun y la fluorescencia con auramina sobre la muestra directa o concentrada son muy útiles para observar la presencia de bacilos ácido-alcohol resistentes, aunque no sirven para identificar la micobacteria. Las muestras deben ser descontaminadas y homogeneizadas y posteriormente inoculadas en medios sólidos (Löwenstein-Jensen, Coletos, Middlebrook 7H10 o 7H11) y líquidos (sistema ESP, 12B o 13A del sistema BACTEC 460) para su incubación a 37 °C durante 45-60 días. El crecimiento puede obtenerse entre los 8 y 14 días en medio líquido y 3-4 semanas en medio sólido, aunque las muestras con bajo inóculo pueden requerir más tiempo. La identificación de las especies aisladas puede realizarse mediante pruebas bioquímicas, cromatografía, hibridación con sondas específicas y técnicas de biología molecular. Se deben realizar pruebas de sensibilidad, siendo la técnica más fiable el método cuantitativo en medio líquido BACTEC<sup>23</sup>.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y MANEJO TERAPÉUTICO

El espectro clínico de la infección por micobacterias no tuberculosas es muy amplio, abarcando desde la linfadenitis en el niño sano hasta la infección diseminada en el inmunodeprimido. En una reciente revisión en nuestro hospital<sup>24</sup>, se identificaron 14 aislamientos durante un período de 5 años: nueve en biopsias de niños con linfadenitis, tres en esputo de niños con fibrosis quística y un hemocultivo y un cultivo de biopsia intestinal en niños infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Esto concuerda con las publicaciones sobre infecciones pediátricas por micobacterias no tuberculosas en nuestro país en los últimos 15 años (1990-2004). Durante este período de tiempo hemos encontrado 13 artículos (cinco de ellos en revistas internacionales) que recogen 35 infecciones en niños, incluyendo 23 linfadenitis<sup>7-11</sup>, seis infecciones pulmonares<sup>12-14</sup>, dos infecciones diseminadas<sup>15,16</sup>, dos infecciones cutáneas<sup>9,17</sup>, una otomastoiditis<sup>18</sup> y una osteítis<sup>19</sup>.

A continuación se revisan las manifestaciones clínicas y el manejo terapéutico de las principales infecciones por micobacterias no tuberculosas en la edad pediátrica.

### Linfadenitis

Es la forma clínica más frecuente de infección por micobacterias no tuberculosas en el niño. Su frecuencia es máxima entre los 2 y 4 años, y es rara por encima de los 10 años. Representa entre el 10 y el 20% de las linfadenitis cervicales, submaxilares y preauriculares en la edad preescolar<sup>1</sup>. En la actualidad, la causa más frecuente es la infección por *Mycobacterium avium complex* (70-80%), seguida por *M. scrofulaceum* (10-20%) y *M. kansasii* (5%)<sup>25</sup>.

La infección se produce por la ingestión de agua, tierra o alimentos contaminados. En ocasiones se encuentra el antecedente de infección gingival, traumatismo bucal o erupción dentaria previa<sup>25,26</sup>. Suele afectar a ganglios de las cadenas cervicales anteriores y submaxilares, y con menos frecuencia a los de las áreas preauriculares. En un tercio de los pacientes está afectada más de una cadena ganglionar y en el 5% la infección es bilateral<sup>26</sup>. De manera ocasional se ha descrito la implicación de ganglios de las cadenas axilares e inguinales. Puede afectar a varios ganglios dentro de la misma cadena, siendo frecuente distinguir en la palpación una adenopatía principal y una serie de adenopatías secundarias más pequeñas. En general las adenopatías no son dolorosas y no existe ni fiebre ni otros síntomas constitucionales.

El curso es insidioso. El ganglio afectado se adhiere progresivamente a piel y tejidos circundantes, la piel suprayacente adquiere un color violáceo y termina formándose una fístula, por la que drena el contenido del ganglio. El proceso de cicatrización es lento, con tendencia a la formación de queloides. En ocasiones la adenopatía involuciona de manera espontánea o sufre fibrosis y calcificación.

Las pruebas de imagen muestran una o varias adenopatías engrosadas junto a masas hipodensas con captación en anillo que se extienden hacia la piel, con mínima o nula infiltración del tejido celular subcutáneo<sup>27</sup>. En raras ocasiones puede existir ocupación del espacio retrofaríngeo simulando un absceso<sup>9,27</sup>. La punción-aspiración con aguja fina de la adenopatía permite un diagnóstico histológico de presunción, aunque los cultivos suelen ser negativos debido a la escasa densidad de micobacterias en la lesión<sup>28</sup>. En el análisis anatomopatológico se observa necrosis e inflamación granulomatosa, con granulomas no caseificantes, microabsesos, escasas células gigantes y presencia de bacilos ácido-alcohol resistentes entre el 20 y el 50% de los casos<sup>25,29</sup>. El diagnóstico definitivo requiere el aislamiento de la micobacteria en una muestra de tejido ganglionar o en el material de drenaje de la adenopatía. En la mayoría de las series, el aislamiento se consigue en menos del 50% de los casos<sup>1</sup>, aun-

que el rendimiento es mayor con técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) histológica<sup>30</sup>.

El diagnóstico diferencial más importante es con la adenitis tuberculosa, que representa entre el 10 y el 20% de las linfadenitis por micobacterias en la edad pediátrica<sup>1</sup>. En comparación con la adenitis por micobacterias atípicas, la linfadenitis tuberculosa suele afectar a niños mayores, a menudo se acompaña de fiebre y otros síntomas constitucionales, con más frecuencia es bilateral, puede afectar a las cadenas cervicales posteriores, axilares o supraclaviculares, puede acompañarse de alteraciones en la radiografía de tórax y muestra una reacción tuberculínica invariablemente positiva<sup>28</sup>. En la adenitis por micobacterias, el Mantoux es positivo entre el 20 y el 60% de los niños<sup>25</sup>, pero la induración suele medir entre 5-10 mm y no se encuentra foco de contagio tuberculoso en el medio familiar. Utilizando el test tuberculínico doble o *dual skin testing* se ha comprobado que la induración cutánea producida por la sensitina de *M. avium* es mayor que la obtenida simultáneamente con la prueba de la tuberculina PPD RT23 en pacientes infectados por *M. avium complex*<sup>31</sup>. La especificidad de este test es muy elevada, pero las sensitinas son muy difíciles de conseguir y en la actualidad no se encuentran disponibles en nuestro medio. Las nuevas técnicas de amplificación genética en material de biopsia permiten la diferenciación de *M. tuberculosis* del resto de las micobacterias<sup>23,30</sup>, pero sólo está al alcance de algunos laboratorios.

La historia natural de la adenitis por micobacterias no tuberculosas es impredecible<sup>26</sup>. Normalmente, la adenopatía aumenta de manera progresiva de tamaño y fistuliza de forma espontánea en 3 o 4 meses, siguiendo posteriormente un curso crónico e indolente hasta la cicatrización en 12-18 meses<sup>27</sup>. En otras ocasiones se produce una involución de forma espontánea con fibrosis o calcificación, aunque no son raras las recidivas<sup>26</sup>.

El tratamiento de elección es la extirpación quirúrgica del ganglio afectado. En caso de afectación múltiple, sólo se deben extraer los ganglios de mayor tamaño, los fluctuantes y los necróticos, ya que suelen existir adenopatías reactivas no infiltradas de menor tamaño<sup>25,32</sup>. Si existe licuefacción y la exéresis completa es complicada pueden emplearse otras técnicas quirúrgicas como el curetaje o las aspiraciones repetidas<sup>25,32</sup>, aunque la curación se consigue en un menor porcentaje de casos<sup>33</sup>. La exéresis parcial y la incisión y el drenaje de la adenopatía se asocian a mayor posibilidad de fistulización y recurrencias<sup>32-35</sup>. El tratamiento quirúrgico debe ser precoz, a ser posible en el primer mes tras el diagnóstico, ya que de esta forma disminuye mucho la posibilidad de complicaciones, sobre todo fístulas o cicatrices queloides<sup>36</sup>. Sin embargo, en ocasiones no es posible la exéresis completa del ganglio al estar muy próximo a estructuras vasculonerviosas, en particular a ramas del nervio facial. En estos casos, así como en las recurrencias o fistulizaciones tras cirugía o

en los niños en los que la familia no acepta un tratamiento quirúrgico, se debe iniciar tratamiento médico.

El tratamiento antituberculoso habitual es muy poco eficaz frente a las micobacterias no tuberculosas, especialmente frente a *M. avium complex*<sup>26,35</sup>. Los nuevos macrólidos, azitromicina y claritromicina, son muy activos *in vitro* y han demostrado su eficacia en la infección pulmonar de adultos con neumopatías crónicas y en la infección diseminada de pacientes con sida<sup>37</sup>. Aunque la baja incidencia de adenitis por micobacterias no tuberculosas ha impedido el desarrollo de ensayos clínicos controlados en niños, la claritromicina se ha utilizado sola<sup>38</sup> o en combinación con rifabutina<sup>39</sup>, etambutol<sup>40</sup> o ciprofloxacino<sup>41</sup> en niños con adenitis y mala respuesta al tratamiento quirúrgico con resultados esperanzadores. Sin embargo, la eficacia del tratamiento médico es menor cuando se utiliza como primera opción terapéutica. En la serie más amplia<sup>42</sup>, 10 niños se trataron inicialmente con una combinación de antibióticos que incluía un macrólido durante 2 a 6 meses. De estos, cinco se curaron pero otros cinco precisaron cirugía posterior. Sin embargo, en tres de estos últimos 5 casos se constató una disminución del tamaño de la adenopatía, lo cual facilitó el tratamiento quirúrgico.

En resumen, el tratamiento inicial debe ser quirúrgico, procurando la escisión total de los ganglios afectados y evitando el drenaje aislado de los mismos. Si no es posible la cirugía precoz, puede intentarse un tratamiento inicial con un régimen combinado que contenga claritromicina o azitromicina, ya que la monoterapia con estos fármacos puede conducir a la rápida aparición de resistencias<sup>28</sup>. Este tratamiento debe mantenerse alrededor de 6 meses y es efectivo en la mitad de los pacientes, aunque en la otra mitad se consigue una disminución de la lesión y de la inflamación perilesional que facilita la actividad quirúrgica. En caso de recurrencia o fistulización tras el tratamiento quirúrgico inicial, el tratamiento médico de combinación con claritromicina asociada a rifabutina, etambutol o ciprofloxacino durante 2 a 6 meses se ha mostrado efectivo en la mayoría de los pacientes.

### Infeción pulmonar

La infección pulmonar por micobacterias no tuberculosas es muy rara en la población pediátrica. Puede aparecer asociada a la enfermedad diseminada en pacientes inmunodeprimidos, en niños con neumopatías crónicas, sobre todo fibrosis quística, y ocasionalmente en inmunocompetentes sin enfermedad de base.

### Niño inmunodeprimido

Suele formar parte de una infección diseminada en pacientes con inmunodepresión grave, en particular en niños infectados por el VIH con recuentos de CD4 inferiores a 50 cél./ $\mu$ l. En una revisión de las infecciones diseminadas por *M. avium complex* en niños infectados por el VIH en España en un período de 12 años<sup>43</sup>, 7 de 19 pa-

cientes (36%) presentaron afectación radiológica: 4 casos adenopatías mediastínicas; 2 casos, infiltrados intersticiales unilaterales; 2 casos, neumonías segmentarias, y un caso, derrame pleural. Clínicamente aparece disnea, fiebre, tos productiva y afectación del estado general. La hemoptisis es rara. Puede existir coinfección pulmonar con otros patógenos como *Pneumocystis carinii*, *M. tuberculosis* o *Aspergillus fumigatus*. El tratamiento es el de la enfermedad diseminada.

### Fibrosis quística

Este grupo de pacientes presenta una mayor vulnerabilidad a la infección por micobacterias no tuberculosas por la obstrucción crónica de la vía aérea, la asociación frecuente con la diabetes y la desnutrición, o los tratamientos prolongados con antibióticos o corticoides. La frecuencia de aislamiento de micobacterias no tuberculosas en las muestras de esputo de niños con fibrosis quística oscila entre el 3 y el 6%<sup>44,45</sup>, aunque la frecuencia real seguramente sea más elevada debido a la frecuente contaminación bacteriana de las muestras. Las especies que se aíslan con mayor frecuencia son *M. chelonae*, *M. avium complex*, *M. xenopi* y *M. fortuitum*.

Aunque el aislamiento de micobacterias es mayor en niños de más edad y que han recibido múltiples ciclos de antibióticos<sup>46</sup>, no está claro su significado clínico. Las micobacterias no tuberculosas son frecuentes colonizadores de la vía aérea, no existen patrones de infección clínicos o radiológicos bien definidos y el empeoramiento de la función respiratoria en muchos pacientes puede deberse a otras infecciones bacterianas o formar parte de la historia evolutiva normal de la enfermedad. Algunos estudios encuentran una relación entre el aislamiento de micobacterias en esputo y las exacerbaciones respiratorias<sup>47,48</sup>, mientras que otros no<sup>49</sup>. Así mismo, el tratamiento frente a la micobacteria sólo produce una mejoría sostenida en una pequeña proporción de pacientes<sup>44,49</sup>. La American Thoracic Society recomienda la obtención de dos baciloscopias o cultivos positivos antes de realizar el diagnóstico de infección en estos enfermos<sup>50</sup>. En un estudio reciente, Tomashefski et al<sup>51</sup> encontraron evidencia histológica de infección pulmonar por micobacterias no tuberculosas en las autopsias de 2 de 6 pacientes con fibrosis quística y cultivos positivos repetidos. Ninguno de los 12 pacientes con un único cultivo positivo tuvo lesiones histológicas compatibles. Curiosamente, los 2 pacientes referidos fueron los únicos que presentaron múltiples baciloscopias de esputo positivas antes de su fallecimiento. De acuerdo con estos datos, Fauroux et al<sup>44</sup>, sólo encontraron deterioro clínico y respiratorio en 2 niños con fibrosis quística con baciloscopias y cultivos positivos para *M. chelonae* y no en otros cinco con un solo cultivo positivo y baciloscopia negativa durante un período de seguimiento de 12 meses. Por último, en un estudio realizado en nuestro país<sup>52</sup>, 3 pacientes con valores de IgG

positivos frente al antígeno de micobacteria A60 presentaron baciloscopias de esputo positivas mientras que sólo 1 de 34 pacientes con baciloscopia negativa tuvo una respuesta humoral significativa, lo cual sugiere que los pacientes con tinción de Ziehl o auramina positivas están con frecuencia infectados y no únicamente colonizados.

En los niños con fibrosis quística se recomienda la realización de baciloscopias y cultivos repetidos para micobacterias en las muestras de esputo si existe afectación pulmonar grave o durante las exacerbaciones del proceso. El empeoramiento de la función pulmonar o del estado general junto con la persistencia de baciloscopia o cultivos repetidos positivos son los factores fundamentales para considerar el inicio del tratamiento frente a la micobacteria aislada. El tratamiento más efectivo es la asociación de un macrólido (claritromicina o azitromicina) junto a etambutol y ciprofloxacino u otra quinolona durante 10 a 12 meses o hasta conseguir la negativización de la baciloscopia en esputo durante al menos 6 meses<sup>50</sup>. El hallazgo de algún cultivo positivo durante ese período es habitual y no indica necesariamente un fracaso terapéutico. La monoterapia con macrólidos conduce a una rápida aparición de resistencias y respuestas clínicas menos sostenidas<sup>44</sup>. Se han descrito casos, de manera aislada, de pacientes con esputos persistentemente positivos e infección limitada a un lóbulo, que se han beneficiado de la resección quirúrgica del tejido afectado<sup>50</sup>.

#### **Niño inmunocompetente sin patología respiratoria crónica**

La infección pulmonar por micobacterias no tuberculosas en el niño inmunocompetente es muy infrecuente, con menos de 50 casos publicados en la literatura médica<sup>53</sup>. La micobacteria más frecuentemente aislada es *M. avium complex*. En general, el cuadro clínico y radiológico es similar al de la tuberculosis pulmonar. Los niños empiezan con tos, sibilancias, y dificultad respiratoria progresiva, presentando infiltrados pulmonares las dos terceras partes y adenopatías hiliares o mediastínicas cerca del 50%. Sin embargo, sólo el 60% tiene fiebre y otros síntomas constitucionales, no se encuentran antecedentes de contacto tuberculoso conocido en el medio familiar, la reacción de Mantoux es débilmente positiva (5-10 mm) y no existe una clara mejoría con el tratamiento tuberculostático<sup>1</sup>. El aislamiento de la micobacteria en jugo gástrico o lavado broncoalveolar puede representar colonización y no infección, por lo que el diagnóstico definitivo requiere la demostración de una inflamación granulomatosa del tejido pulmonar junto al aislamiento del bacilo en el material de biopsia. El tratamiento inicial debe ser médico, con la asociación de un macrólido, etambutol y rifabutin o una quinolona durante 9-12 meses<sup>50</sup>. Sin embargo, en alrededor del 25% de los niños se requiere una intervención quirúrgica y en el 6% se producen recaídas<sup>53</sup>.

#### **Enfermedad diseminada**

La enfermedad diseminada por micobacterias no tuberculosas es excepcional en niños inmunocompetentes<sup>54</sup>, y suele afectar a pacientes con alteraciones congénitas o adquiridas de la inmunidad celular. Forman parte de este grupo niños con enfermedad oncológica, sobre todo de tipo hematológico<sup>15,55</sup>, receptores de trasplantes<sup>56</sup>, inmunodeficiencias primarias, especialmente déficit del receptor de interferón  $\gamma$ <sup>57</sup> e inmunodeficiencias secundarias a quimioterapia o tratamientos prolongados con corticoides.

Sin embargo, el principal factor de riesgo para el desarrollo de una infección diseminada por micobacterias no tuberculosas, especialmente por *M. avium complex*, es la infección por el VIH. En Estados Unidos, la incidencia de infección por *M. avium complex* en niños infectados por el VIH oscila entre el 6 y el 18%<sup>58-61</sup>, aunque alcanza cifras del 24% en pacientes con cifras de linfocitos CD4 menores de 100 cél./ $\mu$ l<sup>58,59</sup>. En España la incidencia es más baja. En un estudio multicéntrico llevado a cabo en 12 hospitales de diferentes comunidades se encontró que el 2,2% de niños infectados por el VIH habían desarrollado una infección diseminada por *M. avium complex* en el período 1986 a 1996<sup>43</sup>. Estos datos concuerdan con otro estudio muy similar en adultos donde la incidencia fue del 5,4% en el mismo período de tiempo<sup>62</sup>. La enfermedad suele ser más la consecuencia de la exposición reciente al *M. avium complex* en un paciente muy inmunodeprimido que la reactivación de una infección latente en un paciente portador<sup>63</sup>. Los tractos respiratorio y gastrointestinal suelen ser los lugares iniciales de colonización desde donde se produce la diseminación de la infección. Estudios en adultos con recuentos de linfocitos CD4 inferiores a 50 cél./ $\mu$ l encuentran que el riesgo de bacteriemia en los pacientes con cultivo positivo para *M. avium complex* en esputo o heces es del 61 y 58%, respectivamente, al año<sup>64</sup>. Sin embargo, hasta el 38% de los pacientes con infección diseminada no tiene ningún cultivo positivo previo<sup>63</sup>. En los últimos años, el desarrollo de tratamientos antirretrovirales de gran actividad (TARGA), que logran recuperaciones significativas de la inmunidad celular, ha tenido como efecto clínico importante la disminución de la enfermedad diseminada por *M. avium complex*. En España, un estudio prospectivo reciente con hemocultivos seriados en pacientes con linfocitos CD4 < 50 cél./ $\mu$ l y TARGA sólo ha diagnosticado 2 pacientes con enfermedad diseminada por *M. avium complex*, con una incidencia calculada de un caso por cada 100 pacientes y año<sup>63</sup>.

De modo característico, la infección se presenta en niños con inmunodepresión avanzada con recuentos de linfocitos CD4 < 100 cél./ $\mu$ l, y que habitualmente han padecido otras complicaciones definitorias de sida. En el estudio realizado en nuestro país, la media de linfocitos CD4 fue de 35 cél./ $\mu$ l y sólo 3 pacientes (15%) tuvieron recuentos por encima de 100 cél./ $\mu$ l al diagnóstico de la

infección<sup>43</sup>. Clínicamente se presenta como un proceso progresivo con fiebre prolongada, debilidad, sudoración nocturna, afectación del estado general, anorexia y pérdida de peso. Es muy frecuente la presencia de síntomas gastrointestinales como diarrea, náuseas, vómitos y dolor abdominal. Suele existir hepatoesplenomegalia y adenopatías retroperitoneales o mediastínicas. Junto a los signos sistémicos de enfermedad pueden desarrollarse también datos de afectación focal en pulmón, sistema digestivo, ganglios linfáticos, hígado o piel. La infección pulmonar se caracteriza por disnea, fiebre, tos productiva y afectación del estado general. La hemoptisis es rara. El patrón radiológico más frecuente es el infiltrado reticulonodular o intersticial difuso bilateral, aunque también pueden encontrarse infiltrados alveolares o, con menor frecuencia, adenopatías hiliares o mediastínicas. Es rara la formación de cavidades y la afectación pleural. La infección gastrointestinal suele presentarse como enterocolitis con diarrea intensa, pérdida de peso y afectación grave del estado general. Es frecuente la presencia de múltiples adenopatías mesentéricas y en la colonoscopia suele observarse una mucosa friable, edematosa, con ulceraciones crónicas y erosiones lineales difusas.

En pacientes con TARGA se han descrito presentaciones clínicas atípicas que característicamente aparecen en las primeras semanas de tratamiento. La infección suele manifestarse con fiebre elevada y progresivamente se desarrollan linfadenopatías cutáneas o viscerales y ocasionalmente hepatitis, osteomielitis o infecciones pulmonares o gastrointestinales localizadas<sup>65,66</sup>. Esta manifestación se encuadra dentro de las llamadas enfermedades de reconstitución inmunitaria. El TARGA consigue una recuperación inmunológica y, por lo tanto, una mayor capacidad de reacción inflamatoria, poniendo de manifiesto infecciones por *M. avium complex* que previamente carecían de expresión clínica.

Analíticamente es característica la presencia de anemia progresiva, en ocasiones con neutropenia asociada, hipalbuminemia y elevación de la fosfatasa alcalina y de la amilasa. El diagnóstico de confirmación precisa el aislamiento de la micobacteria en alguna muestra clínica. Habitualmente se utiliza el hemocultivo, que tiene una rentabilidad superior al 90% al existir una micobacteriemia mantenida, pero pueden utilizarse como muestras alternativas la biopsia de médula ósea, ganglios linfáticos o cualquier otro órgano con datos de afectación focal. El aislamiento en secreciones respiratorias, jugo gástrico, heces u orina sólo permite hacer el diagnóstico de colonización.

La confirmación de infección diseminada por *M. avium complex* es indicación clara de tratamiento, ya que se asocia de manera clara a un aumento de la morbilidad y a una disminución de la supervivencia. En adultos también se inicia tratamiento en aquellos pacientes con infección por el VIH avanzada con menos de 50 CD4 células./µl y aislamiento de *M. avium complex* en muestras respiratorias

o digestivas, ya que aproximadamente el 60% de los mismos desarrollarán bacteriemia por *M. avium complex* en el plazo de un año<sup>64</sup>. Los nuevos macrólidos (azitromicina y claritromicina) constituyen la piedra angular del tratamiento, pero deben administrarse en combinación con otros fármacos para evitar la aparición de resistencias. En general suelen asociarse a etambutol, empleando como tercer fármaco rifabutin o ciprofloxacino. En ensayos realizados en adultos la combinación de claritromicina, etambutol y rifabutin prolonga más la supervivencia que la terapia combinada con claritromicina y etambutol<sup>67</sup> o que la terapia cuádruple con rifampicina, etambutol, clofazimina y ciprofloxacino<sup>68</sup>. La asociación de claritromicina, etambutol y ciprofloxacino también es más eficaz que la biterapia con claritromicina y etambutol<sup>69</sup>. Entre los nuevos fármacos con probada actividad frente a *M. avium complex* se incluyen mefloquina, linezolid y las nuevas quinolonas, especialmente moxifloxacino. En un reciente estudio<sup>70</sup> la asociación de mefloquina, moxifloxacino y etambutol disminuyó significativamente la micobacteriemia por *M. avium complex* en un modelo experimental de infección diseminada en ratones, con lo que esta asociación podría ser una alternativa en los casos de resistencia a la claritromicina.

Además del tratamiento antibiótico es crucial la instauración de un TARGA para conseguir una rápida recuperación inmunológica que resulta clave para el control de la infección.

Los efectos secundarios de los fármacos y sus interacciones son especialmente importantes al tratarse de una terapia múltiple y prolongada. La claritromicina puede aumentar las concentraciones plasmáticas de rifabutin y potenciar el riesgo de uveítis anterior con hipopión, por lo que si se asocian, la dosis máxima de rifabutin debe ser inferior a 300 mg/día. También aumentan las concentraciones de rifabutin el fluconazol y los inhibidores de la proteasa. En pacientes en los que se utilice rifabutin y que requieran tratamiento asociado con inhibidores de la proteasa, se recomienda elegir indinavir, nelfinavir o amprenavir y reducir la dosis de rifabutin al 50% (150 mg/día en adultos). Azitromicina y etambutol tienen menos interacciones medicamentosas, aunque siempre se debe vigilar la aparición de neuritis óptica cuando se utilice este último.

Con el fin de evitar las recurrencias, se recomienda mantener el tratamiento (con la misma pauta) como profilaxis secundaria de por vida. Sin embargo, en los últimos años se han publicado estudios en adultos que demuestran que puede considerarse la retirada de la profilaxis secundaria en enfermos con TARGA que logran mantener recuentos de CD4 > 100 células./µl durante al menos 6 meses con un adecuado control de la carga viral<sup>71</sup>.

La profilaxis primaria estaría destinada a evitar la aparición de enfermedad en pacientes gravemente inmunodeprimidos. En adultos con recuentos inferiores a 50 células./µl,

la administración de claritromicina diaria o azitromicina semanal previene la infección diseminada por *M. avium complex*<sup>72</sup>. Esta profilaxis puede retirarse con seguridad en pacientes con TARGA con recuentos estables de CD4 superiores a 100 cél./ $\mu$ l durante al menos 3 meses<sup>73,74</sup>, reiniciándose cuando el recuento de CD4 descienda por debajo de 50 cél./ $\mu$ l. A pesar de que no hay ensayos en niños, la Infectious Diseases Society of America (IDSA) recomienda el inicio de la profilaxis primaria con claritromicina (7,5 mg/kg/12 h) o azitromicina (20 mg/kg/semana) cuando se alcancen cifras de CD4 < 50 cél./ $\mu$ l en niños de más de 6 años, < 75 cél./ $\mu$ l entre 2 y 6 años, < 500 cél./ $\mu$ l entre 1 y 2 años, y < 750 cél./ $\mu$ l en niños menores de un año<sup>75</sup>. Sin embargo, la profilaxis primaria frente a *M. avium complex* no se recomienda en nuestro medio dada la baja incidencia de esta infección oportunista incluso antes de la introducción del TARGA<sup>54</sup>, y sólo sería planteable en pacientes con recuentos persistentemente inferiores a 50 cél./ $\mu$ l y sin posibilidad de recibir TARGA<sup>72</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

- Gould E, Rosenfeld EA. *Mycobacterium* species non tuberculosis. En: Long SS, Pickering LK, Prober CG, editors. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases. 2nd ed. New York: Churchill Livingstone; 2003. p. 811-5.
- Subcommittee of the Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. Management of opportunist mycobacterial infections: Joint Tuberculosis Committee guidelines 1999. Thorax. 2000;55:210-8.
- Medina Cruz MV, Sauret Valet J, Caminero Luna JA. Enfermedades producidas por micobacterias ambientales. Med Clin (Barc). 1999;113:621-30.
- Martín-Casabona N, Roselló J, y Grupo de Estudio sobre Micobacterias Ambientales. Micobacterias ambientales en España: aislamientos en el período 1976-1996. Med Clin (Barc). 2000;115:663-70.
- Martín-Casabona N, Bahrmand AR, Bennedsen J, Thomsen VO, Curcio M, Fauville-Dufaux M, et al. Non-tuberculous mycobacteria: Patterns of isolation. A multi-country retrospective survey. Int J Tuberc Lung Dis. 2004;8:1186-93.
- De March Ayuela P. Infecciones producidas por micobacterias ambientales en España. Med Clin (Barc). 2000;114:318-9.
- Regas JS, Ezzedine H, Martín N, Tresserra L, García-Vaquero JA, Cobos N. Nuestra experiencia en el tratamiento de las adenitis cervicofaciales por micobacterias no tuberculosas (micobacterias atípicas). Cir Pediatr. 1990;3:62-6.
- García FJ, Atienza MP, Calvo J. Linfadenitis cervical por micobacterias no tuberculosas. A propósito de un caso. Acta Otorinolaringol Esp. 1997;48:595-8.
- De Juan F, Marín MC, Bouthelie M, Lezcano MA, Zubiri L, Adiego MI. Infección por micobacterias no tuberculosas en inmunocompetentes. An Esp Pediatr. 2002;56:357-9.
- Ortiz R, Chamorro B, Garzón M, Garrido C, Galiano MJ, Fernández MR. Linfadenitis cervical secundaria a micobacteria no tuberculosa. Rev Pediatr Aten Primaria. 2003;17:53-9.
- Lopez-Calleja AI, Lezcano MA, Samper S, De Juan F, Revillo MJ. *Mycobacterium malmoense* lymphadenitis in Spain: First two cases in immunocompetent patients. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2004;23:567-9.
- Sánchez MC, Barrio MI, Martínez MC, Antelo MC. Primoinfección respiratoria por *Mycobacterium avium* en niños no inmunocomprometidos. Arch Bronconeumol. 1995;31:246-8.
- Pedraza F, San José C, Cobos N, Fernández F, Martín N. Aislamiento de micobacterias en pacientes con fibrosis quística: estudio prospectivo. An Esp Pediatr. 1996;45:157-60.
- Alonso M, Martínez F, Vegas E, Torrijos C, Martino R, García E. Infección pulmonar por *Mycobacterium scrofulaceum* en huespede inmunocompetente. Acta Pediatr Esp. 2002;60:640-2.
- Martínez-Arroyo L, Ramos JT, Cela E, Ruiz J, Torres MJ, López J. Fatal *Mycobacterium avium* complex disease in a patient with acute nonlymphoblastic leukemia. J Pediatr Hematol Oncol. 1996;18:218-22.
- Figueras C, García L, Bertrán JM. Hyperpigmentation in a patient with AIDS, receiving rifabutin for disseminated *Mycobacterium genavense* infection. Eur J Pediatr. 1998;157:612.
- Hernández-Martín A, Fonseca E, González A, Peña C, Del Pozo J, García-Silva J. Sporotrichoid cutaneous infection caused by *Mycobacterium marinum*. Pediatr Infect Dis J. 1999;18:656-8.
- De Juan F, Bouthelie M, Fernández R, Lezcano MA. Otomastoiditis por *Mycobacterium avium*. An Esp Pediatr. 1996;45: 649-50.
- Martínez-Roig A, Elizaldi MJ, Puente M, Bonet M, Brill W. Osteitis of the calcaneus caused by *Mycobacterium xenopi*. Pediatr Infect Dis J. 1997;16:77-9.
- Casal M. Cómo denominar a las micobacterias diferentes a *Mycobacterium tuberculosis* y a *M. leprae*. Enf Infecc Microbiol Clin. 2003;21:296-8.
- Alcaide J, Altet MN, Canela i Soler J. Epidemiología de la tuberculosis. An Esp Pediatr. 2000;53:449-57.
- Villate JL, Cabriada V, Ciruelos F, Salinas C, Sanz A, Muñoz J. Infección tuberculosa y por *Mycobacterium avium* en la población infantil de Bizkaia. Resultados preliminares. XI Reunión del Área de Tuberculosis e Infecciones Respiratorias (TIR) de la Sociedad de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Reus, 1998 (libro de Actas).
- Casal M, Guerrero A, Martín N, Moreno S, Nogales MC. Diagnóstico microbiológico de las infecciones por micobacterias. En: Picazo JJ, editor. Procedimientos en Microbiología Clínica. Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica; 1999. p. 4-33.
- Sánchez AM, Ots C, Díez R, Martín L, García J, Del Castillo F. Infección por micobacterias no tuberculosas en casuística de un hospital terciario 1996-2001. An Pediatr (Barc). 2003;58 Supl 3:105.
- Albright JT, Pransky SM. Nontuberculous mycobacterial infections of the head and neck. Pediatr Clin North Am. 2003;50: 503-14.
- Wolinsky E. Mycobacterial lymphadenitis in children: A prospective study of 105 nontuberculous cases with long-term follow-up. Clin Infect Dis. 1995;20:954-63.
- Robson CD, Hazra R, Barnes PD, Robertson RL, Jones D, Husson RN. Nontuberculous mycobacterial infection of the head and neck in immunocompetent children: CT and MR findings. Am J Neuroradiol. 1999;20:1829-35.
- Starke JR. Management of nontuberculous mycobacterial cervical adenitis. Pediatr Infect Dis J. 2000;19:674-5.
- Kraus M, Benharroch D, Kaplan D, Sion-Vardy N, Leiberman A, Dima H, et al. Mycobacterial cervical lymphadenitis: The histological features of non-tuberculous mycobacterial infection. Histopathology. 2000;37:478-9.
- Woods GL. The mycobacteriology laboratory and new diagnostic techniques. Infect Dis Clin North Am. 2002;16:127-44.

31. Fordham von Reyn C, Green PA, McCormick D, Huitt GA, Marsh BJ, Magnusson M, et al. Dual skin testing with *Mycobacterium avium* sensitiin and purified protein derivative: An open study of patients with *M. avium* complex infection or tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 1994;19:15-20.
32. Flint D, Mahadevan M, Barber C, Grayson D, Small R. Cervical lymphadenitis due to non-tuberculous mycobacteria: Surgical treatment and review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2000;53:187-94.
33. Fergusson JAE, Simpson E. Surgical treatment of atypical mycobacterial cervical adenitis in children. *Aust N Z J Surg*. 1999; 69:426-9.
34. Stewart MG, Starke JR, Coker NJ. Nontuberculous mycobacterial infections of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1994;120:873-6.
35. Schaad UB, Votteler TP, McCracken GH, Nelson JD. Management of atypical mycobacterial lymphadenitis in childhood: A review based on 380 cases. *J Pediatr*. 1979;95:356-60.
36. Maltezou HC, Spyridis P, Kafetzis DA. Nontuberculous mycobacterial lymphadenitis in children. *Pediatr Infect Dis J*. 1999; 18:968-70.
37. Gordin FM, Sullam PM, Shafran SD, Cohn DL, Wynne B, Paxton L, et al. A randomized placebo-controlled study of rifabutin added to a regimen of clarithromycin and ethambutol for treatment of disseminated infection with *Mycobacterium avium* complex. *Clin Infect Dis*. 1999;28:1080-5.
38. Tessier MH, Amoric JC, Mechinaud F, Dubesset D, Litoux P, Stalder JP. Clarithromycin for atypical mycobacterial lymphadenitis in nonimmunocompromised children. *Lancet*. 1994; 344:1778.
39. Berger C, Pfyffer GE, Nadal D. Treatment of nontuberculous mycobacterial lymphadenitis with clarithromycin plus rifabutin. *J Pediatr*. 1996;128:383-6.
40. Green PA, Von Reyn CF, Smith RP Jr. *Mycobacterium avium* complex parotid lymphadenitis: Successful therapy with clarithromycin and ethambutol. *Pediatr Infect Dis J*. 1993;12: 615-7.
41. Clark JE, Magee JG, Cant AJ. Non-tuberculous mycobacterial lymphadenopathy. *Arch Dis Child*. 1995;72:165-6.
42. Hazra R, Robsin CD, Pérez-Atayde AR, Husson RN. Lymphadenitis due to nontuberculous mycobacteria in children: Presentation and response to therapy. *Clin Infect Dis*. 1999;28:123-9.
43. De José MI, Baquero-Artigao F, and the Spanish Pediatric-AIDS Collaborative Group. Disseminated *Mycobacterium avium* complex infection in HIV-infected spanish children. Berlin: 9th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; 1999.
44. Fauroux B, Delaisi B, Clement A, Saizou C, Moissenet D, Truffot-Pernot C, et al. Mycobacterial lung disease in cystic fibrosis: A prospective study. *Pediatr Infect Dis J*. 1997;16:354-8.
45. Olivier KN, Weber DJ, Wallace RJ Jr, Faiz AR, Lee J-H, Zhang Y, et al. Nontuberculous mycobacteria I: Multicenter prevalence study in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167: 828-34.
46. Torrens JK, Dawkins P, Conway SP, Moya E. Non-tuberculous mycobacteria in cystic fibrosis. *Thorax*. 1998;53:182-5.
47. Boxerbaum B. Isolation of rapidly growing mycobacteria in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 1980;96:689-91.
48. Kinney JS, Little BJ, Yolken RH, Rosenstein BJ. *Mycobacterium avium* complex in a patient with cystic fibrosis: Disease vs. colonization. *Pediatr Infect Dis J*. 1989;8:393-6.
49. Hjelt K, Hojlyng N, Howitz P, Illum N, Munk E, Valerius NH, et al. The role of mycobacteria other than tuberculosis in patients with cystic fibrosis. *Scand J Infect Dis*. 1994;26:569-76.
50. American Thoracic Society. Diagnosis and treatment of disease caused by nontuberculous mycobacteria. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156 Supl:S1-S25.
51. Tomashefski JF Jr, Stern RC, Demko CA, Doershuk CF. Non-tuberculous mycobacteria in cystic fibrosis: An autopsy study. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154:523-8.
52. Oliver A, Maiz L, Cantón R, Escobar H, Baquero F, Gómez-Mampaso E. Nontuberculous mycobacteria in patients with cystic fibrosis. *Clin Infect Dis*. 2001;32:1298-303.
53. Nolt D, Michaels MG, Wald ER. Intrathoracic disease from non-tuberculous mycobacteria in children: Two cases and a review of the literature. *Pediatrics*. 2003;112:e434.
54. Stone AB, Schelonka RL, Drehner DM, McMahon DP, Ascher DP. Disseminated *Mycobacterium avium* complex in non-human immunodeficiency virus-infected pediatric patients. *Pediatr Infect Dis J*. 1992;11:960-4.
55. Suryanarayan K, Campbell J, Eskenazi AE. Nontuberculous mycobacterial infections in pediatric acute leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2002;24:558-60.
56. Benjamin DK Jr, Miller WC, Bayliff S, Martel L, Alexander KA, Martin PL. Infections diagnosed in the first year after pediatric stem cell transplantation. *Pediatr Infect Dis J*. 2002;21:227-34.
57. Villella A, Picard C, Jouanguy E, Dupuis S, Popko S, Abughali N, et al. Recurrent *Mycobacterium avium* osteomyelitis associated with a novel dominant interferon gamma receptor mutation. *Pediatrics*. 2001;107:e47.
58. Lewis LL, Butler KM, Husson RN, Mueller BU, Fowler CL, Steinberg SM, et al. Defining the population of human immunodeficiency virus-infected children at risk for *Mycobacterium avium intracellulare* infection. *J Pediatr*. 1992;121: 677-83.
59. Horsburgh CR, Caldwell MB, Simonds RJ. Epidemiology of disseminated nontuberculous mycobacterial disease in children with acquired immunodeficiency syndrome. *Pediatr Infect Dis J*. 1993;12:219-22.
60. Rutstein RM, Cobb P, McGowan KL, Pinto-Martin J, Starr SE. *Mycobacterium avium intracellulare* complex infection in HIV-infected children. *AIDS*. 1993;7:507-12.
61. Hoyt L, Oleske J, Holland B, Connor E. Nontuberculous mycobacteria in children with acquired immunodeficiency syndrome. *Pediatr Infect Dis J*. 1992;11:354-60.
62. Grupo de Estudio Multicéntrico sobre *Mycobacterium avium* (GEMMA). Infección diseminada por MAC en hospitales españoles. Presentado en: VIII Congreso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Palma de Mallorca, 1998.
63. Recomendaciones del Consejo Asesor Clínico del Plan Nacional sobre el SIDA. Enfermedad por *Mycobacterium avium* complex (MAC) en pacientes infectados por VIH. Secretaría del Plan Nacional sobre el SIDA. Ministerio de Sanidad y Consumo. Número 13. Marzo 1999.
64. Chin DP, Hopewell PC, Yajko DM, Vittinghoff E, Horsburgh CR Jr, Hadley WK, et al. *Mycobacterium avium* complex in the respiratory or gastrointestinal tract and the risk of *M. avium* bacteremia in patients with human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis*. 1994;169:289-95.
65. Race EM, Adelson-Mitty J, Kriegel GR, Barlam TF, Reimann KA, Letvin NL, et al. Focal mycobacterial lymphadenitis following initiation of protease-inhibitor therapy in patients with advanced HIV-1 disease. *Lancet*. 1998;351:252-5.
66. Phillips P, Kwiatkowski MB, Copland M, Craib K, Montaner J. Mycobacterial lymphadenitis asociated with the initiation of combination antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1999;20:122-8.



67. Benson CA, Williams PL, Currier JS, Holland F, Mahon LF, McGregor RR, et al. A prospective, randomized trial examining the efficacy and safety of clarithromycin in combination with ethambutol, rifabutin, or both for the treatment of disseminated *Mycobacterium avium* complex disease in persons with acquired immunodeficiency syndrome. *Clin Infect Dis*. 2003; 37:1234-43.
68. Shafran SD, Singer J, Zarowny DP, Phillips P, Salit I, Walmsley SL, et al. A comparison of two regimens for the treatment of *Mycobacterium avium* complex bacteremia in AIDS: Rifabutin, ethambutol and clarithromycin versus rifampicin, ethambutol, clofazimine, and ciprofloxacin. Canadian HIV Trials Network Protocol 010 Study Group. *N Engl J Med*. 1996;335:377-83.
69. Keiser P, Nassar N, Skiest D, Rademacher S, Smith JW. A retrospective study of the addition of ciprofloxacin to clarithromycin and ethambutol in the treatment of disseminated *Mycobacterium avium* complex infection. *Int J STD AIDS*. 1999; 10:791-4.
70. Bermudez LE, Kolonoski P, Petrofsky M, Wu M, Inderlied CB, Young LS. Mefloquine, moxifloxacin, and ethambutol are a triple-drug alternative to macrolide-containing regimens for treatment of *Mycobacterium avium* disease. *J Infect Dis*. 2003; 187:1977-80.
71. 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: 734-7.
72. Recomendaciones del Grupo de Estudio del SIDA (GESIDA)/Plan Nacional sobre el SIDA. Prevención de las infecciones oportunistas en pacientes adultos y adolescentes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana en la era del tratamiento antirretrovírico de gran actividad. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2000;18:457-68.
73. El-Sadr WM, Burman WJ, Grant LB, Matts JP, Hafner R, Crane L, et al. Discontinuation of prophylaxis for *Mycobacterium avium* complex disease in HIV-infected patients who have a response to antiretroviral therapy. Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS. *N Engl J Med*. 2000;342: 1085-92.
74. Currier JS, Williams PL, Koletar SL, Cohn SE, Murphy RL, Heald AE, et al. Discontinuation of *Mycobacterium avium* complex prophylaxis in patients with antiretroviral therapy-induced increases in CD4+ cell count. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. AIDS Clinical Trials Group 362 Study Team. *Ann Intern Med*. 2000;133:493-503.
75. 1997 USPHS/IDSA Guidelines for the prevention of opportunistic infections in persons infected with human immunodeficiency virus: A disease-specific recommendations. *Clin Infect Dis*. 1997;25 Supl 3:S313-S35.