

TEMA PEDIÁTRICO

Infección por micobacterias no tuberculosas en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana

José Juan Morales-Aguirre

*Departamento de Infectología, Hospital Infantil de México Federico Gómez, México, D. F., México.***Resumen**

Mycobacterium avium y *Mycobacterium intracellulare* forman parte del Complejo *Mycobacterium avium* (MAC por sus siglas en inglés) y causan formas diseminadas en 25 a 50% de los pacientes adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), que no habían recibido tratamiento antirretroviral (ARV); el principal factor de riesgo para desarrollar enfermedad es una cuenta de células CD4 menor de 50/mm³; es importante identificar y administrar profilaxis oportunamente, los tratamientos de elección son azitromicina o claritromicina.

El tratamiento óptimo para MAC diseminada incluye claritromicina y etambutol, y se ha observado que con la adición de rifabutin al tratamiento puede disminuir la mortalidad. Desde el uso de los tratamientos ARVs altamente activos se ha reducido significativamente la incidencia de infecciones por MAC.

Palabras clave. Síndrome de inmunodeficiencia adquirida; virus de la inmunodeficiencia humana; *Mycobacterium avium*; *Mycobacterium intracellulare*.

Epidemiología

Mycobacterium avium y *Mycobacterium intracellulare* forman parte del Complejo *Mycobacterium avium* (MAC por sus siglas en inglés) y causan formas diseminadas en 25 a 50% de los pacientes adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), que no habían recibido tratamiento antirretroviral (ARV).¹ *M. avium* es una de las micobacterias asociadas al síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) más comunes y antes de la introducción de la terapia ARV causaba 20 000 casos al año en los Estados Unidos de Norteamérica (EUA). Antes de la década de los años ochenta, la mayor parte de las infecciones por micobacterias no tuberculosas, reportadas en niños, se observaban como linfadenitis cervical y aún estos casos no eran tan comunes; ahora con la infección por VIH se ha observado un dramático cambio, con un incremento en las infecciones por micobacterias, principalmente del

Solicitud de sobretiros: Dr. José Juan Morales Aguirre, Departamento de Infectología, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Calle Dr. Márquez 162, Col. Doctores, Deleg. Cuauhtémoc, C. P. 06720, México, D. F., México.

Fecha de recepción: 29-05-2006.

Fecha de aprobación: 31-05-2007.

MAC.^{2,3} El Centro para el Control de Enfermedades (CDC) de Atlanta, y otras series, reportan que aproximadamente 5% de los niños con manifestaciones de SIDA presentaron infección diseminada por *M. avium*.^{4,5} Posteriormente con la introducción de la terapia ARV compuesta de un inhibidor de proteasa (IP) y dos inhibidores de la transcriptasa reversa análogos a nucleósidos (ITRAN), se redujo importantemente la incidencia de esta infección.⁶ En una cohorte de 1 006 pacientes adultos infectados por VIH, se estudió la incidencia de bacteriemia por MAC; en un seguimiento de dos años se observó que estos pacientes presentaron cultivo positivo en 21% después de un año de seguimiento y 43% después de dos años, al estratificar esta situación por estado inmunológico (cuenta de células CD4), se observó que la incidencia a un año de seguimiento fue de 39% en el grupo con menos de 10 células/mm³, de 15% en el grupo de 40-49 células, de 8% en el grupo de 60-99 células y de 3% en aquéllos con más de 100 células.⁷ En una cohorte de pacientes adultos con enfermedad por VIH en el hospital *Johns Hopkins*, la proporción desarrollando MAC ha disminuido de 16% antes de 1996 a 4% después de 1996.^{8,9} El MAC es frecuente en pacientes con inmunosupresión grave con cuentas de CD4 menores a 50/mm³ y ésta ocurre raramente en pacientes con CD4 mayor de 100/mm³. La media de CD4 al momento del diagnóstico es de 20 células.¹⁰⁻¹³

Estudios clínicos en EUA indican que la infección por MAC ocurre en 12 a 24% de los adultos infectados por VIH en estadio avanzado.^{14,15} Además, MAC es un predictor independiente de mortalidad aún después de mejorar el conteo de linfocitos CD4.⁸ La infección por *M. avium* rara vez afecta a niños menores de un año y se ha reportado una incidencia de 1%, y afecta hasta 7% de los niños comprendidos en el grupo de 1 a 15 años;¹⁶ en niños con enfermedad avanzada por VIH la incidencia puede ser de 30 a 50%.¹⁷ En general el CDC reporta que 6% de adultos y 4% de niños con SIDA tienen infección por MAC diseminada.

Los estudios de autopsia en adultos sugieren que de 20 a 60% de los pacientes infectados por VIH presentan infección por MAC al momento de la muerte.¹⁸⁻²¹ En niños norteamericanos la frecuencia de MAC al momento de fallecer fue de 26%,²² mientras que en niños latinoamericanos este hallazgo se observó de 2.7 a 3.4%.^{23,24} Si bien la infección por VIH incrementa la susceptibilidad para infectarse por micobacterias, se ha demostrado la asociación entre deficiencia de interferón- γ (IFN- γ) e inmunidad mediada por IFN- γ , debido a mutaciones en cinco genes: IFN- γ -receptor 1, IFN- γ -receptor 2, traductor de señal y activador de transcripción -1: STAT-1, subunidad interleucina-12 p40, e interleucina-12 receptor beta 1; éstos, son los mecanismos patogénicos para la enfermedad micobacterial diseminada en pacientes con susceptibilidad a la infección por micobacterias. Aunque el MAC puede provenir por lo general del medio ambiente indetectable y/o nosocomial en un huésped susceptible.⁹

La mayoría de las publicaciones son de adultos, por lo que los datos en niños son escasos.

Manifestaciones clínicas y hallazgos físicos

Luego de la inhalación o ingestión de MAC, el microorganismo se disemina por vía local linfática o por vía hematogena. Las micobacterias son captadas por el sistema mononuclear fagocítico y órganos como hígado, bazo y médula ósea, son los más frecuentemente afectados.¹⁷⁻²⁰

Linfadenitis es la manifestación más común de micobacteriosis atípicas localizada en niños tanto VIH (+) como VIH (-), siendo esta manifestación rara en adultos y los nódulos submandibulares los más afectados, la glándula parótida puede ser afectada, siendo por esto muchas veces difícil diferenciar de procesos malignos u otros infecciosos asociados.

El cuadro clínico de la infección diseminada en la mayoría de los pacientes (> 90%) se caracteriza por fiebre elevada (hasta 103-104° F) acompañada de sudoración nocturna, un estado de catabo-

lismo, pérdida de peso, dolor abdominal y diarrea. La diarrea es común y es predominantemente acuosa, sin leucocitos en moco fecal, ni sangre, ésta se acompaña de dolor abdominal tipo calambre y se asocia a malabsorción.

El examen físico suele demostrar un estado avanzado de la enfermedad por VIH con hepatoesplenomegalia. La infección localizada por MAC ocurre con poca frecuencia y afecta principalmente ganglios linfáticos y pulmón.²⁵

La enfermedad pulmonar manifestada como infección por MAC diseminada en pacientes con SIDA ocurre entre 2.5 a 10%,^{9,26} se presenta como enfermedad pulmonar obstructiva crónica, de localización bilateral semejante a *Mycobacterium tuberculosis*, con pocas manifestaciones hiliares y mediastinales (4%), así como derrame pleural menor de 6%.²⁷ La infección de senos paranasales por *Mycobacterium kansasii* es un evento raro y se han descrito tres casos en adultos que presentan cuenta de células CD4 menor de 100/mm³, en todos la afección fue crónica con más de tres meses de evolución.^{28,29}

Hallazgos de laboratorio y gabinete

La anemia es la alteración de laboratorio más común, con un hematócrito por debajo de 25%, la fosfatasa alcalina se encuentra elevada en un tercio de estos pacientes (dos veces el valor basal) y es indicativo de daño hepático, así como también el aumento de la gamma-glutamyltranspeptidasa (por lo general tres veces el valor basal) y tendencia a la leucopenia.⁹ Es común encontrar adenopatías retroperitoneales y abdominales en estudios de tomografía.²⁵

Diagnóstico

Debido a que estos pacientes tienen otras complicaciones por el VIH, el diagnóstico de infección por micobacterias se puede retardar o confundir; la infección es extremadamente rara en personas con cuentas de CD4 mayores de 100/mm³ y se debe tener una alta sospecha en personas con CD4 menor de 50/mm³, principalmente si cursan con

fiebre, pérdida de peso, diarrea, anemia y fosfatasa alcalina elevada.³⁰⁻³² El diagnóstico se confirma aislando *M. avium* en sangre, un solo hemocultivo tiene una sensibilidad de 90% y se recomienda repetirlo en personas en las que el primer hemocultivo fue negativo.²⁰ En casos de diarrea por MAC el diagnóstico se realiza mediante biopsia intestinal, la cual mostrará macrófagos llenos de bacilos ácido alcohol resistentes (BAAR).³³⁻³⁶

Aunque la presentación clínica de MAC diseminada puede parecerse a una tuberculosis diseminada, varias características clínicas se han propuesto para tratar de diferenciar estas dos entidades. Clásicamente, los pacientes infectados por *M. tuberculosis* presentan: sudoración nocturna, linfadenopatías periféricas, observación de BAAR en expectoración; la radiografía puede tener variados hallazgos y no es necesario el diagnóstico de infección por VIH, ya que esta entidad se presenta a menudo en personas sin inmunodeficiencia. Mientras que el diagnóstico de infección por MAC diseminada incluye: la presencia de hepatoesplenomegalia, incremento en la fosfatasa alcalina (al menos dos veces el límite superior al normal), incremento de la gamma glutamyltransferasa (tres veces lo normal), y leucopenia.³⁷ A diferencia de la infección por *M. tuberculosis*, la infección por MAC diseminada requiere un estado de inmunosupresión importante.

La utilidad del antígeno micobacterial en piel es controversial, pues el uso de PPD específicos: PPD-B: *M. intracellulare*; PPD-Y: *M. kansasii*; PPD-T: *M. tuberculosis*, si bien se puede anotar que ayudan en el diagnóstico de adenitis cervical micobacterial, es desconocida su utilidad en otras localizaciones.

La aspiración de nódulos puede ser de ayuda, sobre todo si se inoculan en medios anaerobios y aerobios tanto de Sabouraud agar como medios micobacteriales de Lowenstein-Jensen inclinado o en medio Middlebrook. Se pueden obtener resultados positivos del cultivo en 60-80%, sobre todo si están afectados principalmente los ganglios linfáticos. Las micobacterias atípicas son diferenciadas en la mayoría de laboratorios con base en as-

pectos morfológicos, fisiológicos y características bioquímicas. Líquidos corporales tales como ceforraquídeo, pleural y peritoneal pueden ser inoculados directamente en caldos para identificación tanto bacteriológica, así como por pruebas genéticas que involucran DNA o secuencias de rRNA.

Las técnicas de reacción de cadena de polimerasa (PCR) tienen para la identificación de *M. tuberculosis* 84 a 97% de sensibilidad, para MAC no es totalmente específica y varía según el laboratorio.³⁸

Otras micobacterias distintas de MAC causantes de infección sistémica

Micobacterias no tuberculosas diferentes de MAC pueden causar enfermedad diseminada, la infección por *M. kansasii* diseminada se asocia a menudo a enfermedad pulmonar.^{26,29,39} Otras micobacterias reportadas en infecciones diseminadas son: *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. kansasii*, *M. simiae*, *M. haemophilum*, *M. malmoense*, *M. genavense*, *M. fortuitum*, *M. marinum*, *M. scrofulaceum* y *M. celatum*.⁴⁰⁻⁴⁷ *M. genavense*⁴⁸ y *M. haemophilum* se han asociado a infecciones de tejidos blandos, piel y articulaciones.^{49,50}

Profilaxis

Antes de la terapia ARV altamente activa, se desarrollaba infección diseminada por MAC, hasta en 40% de pacientes VIH (+), a dos años del diagnóstico de SIDA.⁸ Si bien las guías oficiales para VIH/SIDA no incluyen criterios para profilaxis basados en carga viral (RNA en plasma para VIH), altas cargas virales son potencialmente de mayor riesgo para MAC. En estudios en adultos y adolescentes infectados por VIH con cargas virales de 55 000 a 149 999 copias/mL, tienen un riesgo relativo (RR) de 3.2 (IC 95% 1.5 a 7), comparado con los de carga viral mayor de 150 000 copias/mL que tienen RR de 3.9 (IC 95% 1.8 a 8.4) para desarrollar infección por MAC, independiente del conteo de CD4.⁵¹ Si bien se ha demostrado que una vez iniciada la terapia ARV se espera una disminución en la carga viral incidiendo en la disminución del ries-

go de infección por MAC, no es una regla del todo y lo que sí se tiene claro y demostrado, es que los pacientes con MAC tienen muy bajos conteos de CD4, indistinto para el número de copias de carga viral,⁸ por lo tanto en términos prácticos la profilaxis se indica en pacientes con cuentas de células CD4 menor de 50/mm³. Inicialmente se manejó la rifabutina, una rifamicina semisintética que mostró ser eficaz en prevenir bacteriemia secundaria al MAC en ensayos controlados administrando 300 mg/día,¹¹ reduciendo la bacteriemia de 17-18% a 8-9%; sin embargo, puede producir alteraciones en pruebas hepáticas, interacciones medicamentosas con ARV, así como resistencia cruzada en el tratamiento de tuberculosis. Actualmente la claritromicina, un macrólido o azitromicina (azálido), son los agentes preferidos en la profilaxis contra MAC con semejante eficacia^{52,53} por los niveles séricos bajos pero alta concentración tisular y en macrófagos, demostrándose reducción en bacteriemia de 69 a 6%.⁸ La azitromicina se administra una dosis semanal de 1 200 mg vía oral y la claritromicina 500 mg vía oral dos veces por semana.⁵⁴

La combinación de claritromicina y rifabutina no ha sido más efectiva que claritromicina sola para profilaxis, y se asocia con mayor frecuencia de efectos adversos.⁵⁵ La combinación de azitromicina con rifabutina es más efectiva que azitromicina sola; sin embargo, se incrementan el costo y los efectos colaterales.⁵³ En caso de pacientes con VIH avanzado se recomiendan y prefieren regímenes con claritromicina 500 mg dos veces por día ó 1 000 mg una vez por día de liberación prolongada, o azitromicina 1 200 mg una vez por día. Sin embargo, regímenes alternativos incluyen azitromicina 500-600 mg, una vez por día o rifabutina 300 mg una vez por día.⁸ Algunos expertos recomiendan suspender la terapia de profilaxis sin riesgo de recaída cuando la cuenta de células CD4 sea mayor de 250/mm³, siempre y cuando el paciente mantenga tratamiento ARV altamente activo y un número de CD4 mayor de 100/mm³ por más de tres meses después de iniciado el tratamiento.^{8,56} Adolescentes y adultos que tengan infec-

ción por VIH deben recibir profilaxis si la cuenta de células CD4 es menor de 50/mm³.⁵⁵

En niños menores de 13 años se debe ofrecer profilaxis de acuerdo al conteo de células CD4+ y edad: en mayores de seis años y CD4 (< 50 células), niños de dos a seis años (< 75 células), uno a dos años (< 500 células) y en menores de un año (< 750 células), al igual que en adultos, los macrólidos son los fármacos de elección: claritromicina 7.5 mg/kg/dosis (máximo 500 mg), dos veces al día y azitromicina 20 mg/kg (máximo 1 200 mg), una vez al día. No existen formulaciones líquidas de rifabutin. No existe evidencia de la seguridad de suspender el tratamiento profiláctico, una vez que las células CD4 incrementen secundario al tratamiento ARV.⁵⁷

Tratamiento en formas invasivas

El tratamiento de elección consiste en al menos tres drogas, un macrólido como azitromicina 1 200 mg/día (niños 20 mg/kg/día) o claritromicina 500 mg cada 12 horas (niños 7.5 mg/kg cada 12 horas) más rifabutin 150-300 mg/día (niños 5 mg/kg/día si es menor de seis años) y etambutol 15 mg/kg/día, la adición de rifabutin le confiere mayor efectividad.^{8,34,36,58-61} Existen varios esquemas y los más usados son: a) claritromicina + etambutol + rifabutin, o b) azitromicina + etambutol + rifabutin.

Los pacientes tratados con esquemas triples tienen mejor evolución y mayor supervivencia, los pacientes en el grupo de claritromicina y rifabutin tienen mayor posibilidad de recaídas y de desarrollar resistencias; por lo que se puede concluir que los esquemas triples son la primera elección.⁵⁹⁻⁶⁴

Se recomienda el tratamiento combinado por el riesgo de resistencia, demostrándose que la triple terapia disminuye los cultivos positivos hasta en 70% con esterilización del mismo a las cuatro semanas del inicio de la terapia.⁸

Se considera que el paciente tuvo una adecuada respuesta microbiológica al tener un cultivo negativo en sangre o la disminución a 1 log en la línea

de base de la bacteriemia,⁶⁴ otros autores sugieren al menos dos cultivos negativos de sangre.⁶⁰

Otros medicamentos usados en el tratamiento de MAC invasiva son: clofazimine, aminoglucósidos (amikacina y gentamicina) o fluoroquinolonas. Clofazimine, inicialmente usada con rifabutin, en donde se observaron una alta frecuencia de recaídas, posteriormente se asoció a claritromicina al igual que con etambutol, pero se ha observado un incremento del riesgo de mortalidad en relación a las altas dosis de éstas, actualmente son usadas con cautela, sobre todo en casos de recaídas.⁶⁵ Las fluoroquinolonas han demostrado eficacia en el tratamiento de bacteriemias por MAC en pacientes VIH (+), combinando éstos con rifabutin, etambutol con o sin clofazimine.⁶⁶ Existe poca información, pero se ha sugerido la utilidad de moxifloxacina y levofloxacina en infecciones por MAC con cepas resistentes a claritromicina.

Se ha sugerido en casos de bacteriemia grave por MAC, un tratamiento formado por rifabutin o amikacina 10-15 mg/kg/día, claritromicina y una quinolona (ciprofloxacina, levofloxacina o moxifloxacina); la dosis de ciprofloxacina es de 500-700 mg/día (20 mg/kg/día), levofloxacina 500-750 mg/día o moxifloxacina 400 mg/día. En estos casos el tratamiento se podrá discontinuar luego de 12 meses de estar asintomático, sin signos ni síntomas de infección por MAC, además de tener un conteo de células de CD4 mayor de 100/mL.^{55,67}

Finalmente, algunos estudios recientes demuestran que el uso de INF- γ aumenta la fagocitosis de MAC por monocitos sanguíneos, esto secundario a una mayor expresión de antígenos de superficie del complejo mayor de histocompatibilidad tipo dos (HLA DR), aumento de receptor fagocítico (CD16) y la activación de marcadores (CD69).⁶⁸

Conclusiones

Las formas diseminadas de infección por MAC son raras en niños, el factor predictor de enfermedad es un conteo de CD4+ menor a 50 células.

INFECTION BY NON-TUBERCULOUS MYCOBACTERIAS IN PATIENTS WITH HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS

Mycobacterium avium and *Mycobacterium intracellulare* are included in *Mycobacterium avium* complex (MAC). MAC causes one of the most common AIDS-related opportunistic infections in 25-50% of patients receiving no antiretroviral therapy. The absolute CD4 count less than 50/mm³ is the main factor for disease. Clarithromycin and azithromycin are recommended as first line preventive therapies. Optimum treatment for disseminated MAC includes clarithromycin and ethambutol. Other investigations suggest that the addition of rifabutin might reduce mortality. MAC incidence has been significantly reduced since the widespread use of highly-active antiretroviral therapy and immune reconstitution.

Key words. MAC; HIV; *Mycobacterium* sp.

Referencias

1. Young LS, Inderlied CB, Berlin OG, Gottlieb MS. Mycobacterial infections in AIDS patients, with emphasis on the *Mycobacterium avium* complex. Rev Infect Dis. 1986; 8: 1024-33.
2. Margileth A. Management of nontuberculous mycobacterial infections in children and adolescents. Pediatr Infect Dis. 1985; 4: 119-21.
3. Wolinsky E. Mycobacterial diseases other than tuberculosis. Clin Infect Dis. 1992; 15: 1-12.
4. 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.
5. Center for Disease Control and Prevention. HIV/AIDS Surveillance Report. 1996; 8: 1-33.
6. Horsburgh CR. Epidemiology of *Mycobacterium avium* complex. En: Korvek JA, Benson CA, editores. *Mycobacterium avium* complex infection: Progress in research and treatment. New York: Marcel Dekker Inc.; 1996. p. 1-22.
7. Nightingale SD, Byrd LT, Southern PM. Incidence of *Mycobacterium avium* complex bacteremia in human immunodeficiency virus-positive patients. J Infect Dis. 1992; 165: 1082-5.
8. Karakousis PC, Moore RD, Chaisson RE. MAC in patients with HIV infection in the era of HAART. Lancet Infect Dis. 2004; 4: 557-65.
9. Wagner D, Young LS. Nontuberculous mycobacterial infections: a clinical review. Infection. 2004; 130: 257-70.
10. Hoy J, Mijch A, Sandland M, Graysson L, Lucas R. Quadruple-drug therapy for *Mycobacterium avium-intracellulare* bacteremia in AIDS patients. J Infect Dis. 1990; 161: 801-5.
11. Nightingale SD, Byrd LT, Southern PM, Juckusch JD. Incidence of *Mycobacterium avium-intracellulare* complex bacteremia in HIV-positive patients. J Infect Dis. 1992; 165: 1082-5.
12. Horsburgh CJ Jr, Selik RM. The epidemiology of disseminated nontuberculous mycobacterial infection in the acquired immunodeficiency syndrome. Am Rev Respir Dis. 1989; 139: 4-7.
13. Horsburgh CR. *Mycobacterium avium* complex infection in the AIDS. N Engl J Med. 1991; 324: 1332-8.
14. Horsburgh CR Jr. *Mycobacterium avium* complex infection in the acquired immunodeficiency syndrome. N Engl J Med. 1991; 324: 1332-8.
15. Havlik JA Jr, Horsburgh CR, Metchock B, William PP. Disseminated *Mycobacterium avium* complex infection: clinical identification of epidemiologic trends. J Infect Dis. 1992; 165: 577-80.
16. Wiznia AA, Lambert G, Pavlakis S. Pediatrics HIV infection. Med Clin North Am. 1996; 80: 1309-36.
17. Working Group on Antiretroviral Therapy: National Pediatric and Family HIV Resource Center: antiretroviral therapy and medical management of pediatric HIV infection (Suppl). Pediatrics. 1998; 102: 1005-63.
18. Reichert CM, O'Leary TJ, Levens DL. Autopsy pathology in the acquired immunodeficiency syndrome. Am J Pathol. 1983; 112: 357-82.
19. Welch K, Finkbeiner W, Alpers CE. Autopsy findings in the acquired immunodeficiency syndrome. JAMA. 1984; 252: 1152-9.

20. Wilkes MS, Fortin AH, Felix JC, Godwin TA. Value of necropsy in acquired immunodeficiency syndrome. *Lancet*. 1988; 11: 85-8.
21. Whimbey E, Kiehn-Armstrong D. Disseminated *Mycobacterium avium-intracellulare* disease: diagnosis and therapy. *Curr Clin Top Infect Dis*. 1986; 7: 112-33.
22. Johan-Liang R, Cervia JS, Noel J. Characteristics of human immunodeficiency virus infected children at the time of death: An experience in the 1990s. *Pediatr Infect Dis J*. 1997; 16: 1145-50.
23. Quijano G, Siminovich M, Drut R. Histopathological finding in the lymphoid and reticuloendothelial system in pediatric HIV infection: A post-mortem study. *Pediatr Pathol Lab Med*. 1997; 17: 845-56.
24. Drut R, Anderson V, Greco MA. Opportunistic infections in pediatric HIV infection: A study of 74 autopsy cases from Latin America. *Pediatr Pathol Lab Med*. 1997; 17: 569-76.
25. Lewis LL, Butler KM, Husson RN. Defining the population of HIV-infected children at risk for *Mycobacterium avium-intracellulare* infection. *J Pediatr*. 1992; 121: 667-83.
26. Kalayjian RC, Tossi CZ, Tomashefski JF. Pulmonary disease due to infection by *Mycobacterium avium* complex in patients with AIDS. *Clin Infect Dis*. 1995; 20: 1186-94.
27. Fergie JE, Milligan TW, Henderson BM, Stanffor WW. Intrathoracic MAC infection in immunocompetent. *Clin Infect Dis*. 1997; 24: 250-3.
28. Naguib MT, Byers JM, Slater LN. Paranasal sinus infection due to atypical *Mycobacterium* in two patients with AIDS. *Clin Infect Dis*. 1994; 19: 789-91.
29. Li C, Szuba MJ, Schuman P, Crane L, Vazquez JA. *Mycobacterium kansasii* sinusitis in a patient with AIDS. *Clin Infect Dis*. 1994; 19: 792-3.
30. Nightingale SD, Byrd LT, Southern PM. Incidence of *Mycobacterium avium-intracellulare* complex in HIV-positive patients. *J Infect Dis*. 1992; 165: 1082-5.
31. Nightingale SD, Cameron DW, Gordin FM. Two controlled trials of rifabutin prophylaxis against *Mycobacterium avium*-complex infection in AIDS. *N Engl J Med*. 1993; 329: 828-33.
32. Hoover DR, Graham NMH, Bacellar H. An epidemiologic analysis of *Mycobacterium avium* complex disease in homosexual men infected with HIV-1. *Clin Infect Dis*. 1995; 20: 1250-8.
33. Kartalija M, Sande MA. Diarrhea and AIDS in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 1999; 28: 701-7.
34. CDC. 1999 USPHS/IDSA Guidelines for the prevention of opportunistic infections in persons infected with human immunodeficiency. *MMWR*. 1999; 48: 1-59.
35. Velazquez J, Carnevale S, Corti M. Clinical manifestations of mycobacterial enteric infection in patients with AIDS (abstract No. 32110). Geneva: Conference Record of the 12th world AIDS Conference; 1998.
36. Dunne MW, Fessel J, Kumar P. A randomized, double blind study of azithromycin vs clarithromycin in combination with etambutol for the treatment of disseminated infection in AIDS patients. San Francisco, California: Program and abstract of the 39th ICAAC; sep 26-29; 1999. Abstract 1163.
37. Hsieh SM, Hung CC, Chen MY. Clinical features and outcome in disseminated mycobacterial diseases in AIDS patients in Taiwan. *AIDS*. 1998; 12: 1301-7.
38. Goto M, Oka S, Okuzumi K. Evaluation of a cridinium ester-labeled DNA probes for identification of *M. tuberculosis* and *M. avium*-MAC in culture. *J Clin Microbiol*. 1997; 29: 2473-6.
39. Sherer R, Sable R, Sonnenburg M. Disseminated infection with *Mycobacterium kansasii* in the AIDS. *Ann Intern Med*. 1986; 105: 710-2.
40. Gaynor CD, Clark RA, Koontz FP, Emler S, Hirschel B, Schlesinger LS. Disseminated *Mycobacterium genavense* infection in two patients with AIDS. *Clin Infect Dis*. 1994; 18: 455-7.
41. Bottger EC, Teske A, Kirschner P. Disseminated *Mycobacterium genavense* infection in patients with AIDS. *Lancet*. 1992; 340: 76-80.
42. Wald A, Coyle MB, Carlson LC, Thompson RL, Hooton TM. Infection with a fastidious mycobacterium resembling *Mycobacterium simiae* in seven patients with AIDS. *Ann Intern Med*. 1992; 117: 586-9.
43. Jakson KM, Ross BC, Sievers A, Dwyer B. A fastidious strain of *Mycobacterium tuberculosis* in a patient with AIDS. *N Engl J Med*. 1992; 326: 1434-5.
44. Dever LL, Martin JW, Seaworth B, Jorgensen JH. Varied presentation and responses to treatment of infection caused by *Mycobacterium haemophilum* in patients with AIDS. *Clin Infect Dis*. 1992; 14: 1195-200.
45. Carpenter JL, Parks JM. *Mycobacterium kansasii* infection in patients positive for HIV. *Rev Infect Dis*. 1991; 13: 789-96.
46. Zaugg M, Salfinger M, Opravil M, Luthy R. Extrapulmonary and disseminated infections due to *Mycobacterium malmoense*. *Clin Infect Dis*. 1993; 16: 540-9.
47. Falkinham JO. Epidemiology of infection by nontuberculous mycobacteria. *Clin Microbiol Rev*. 1996; 9: 177-215.
48. Bottger EC. *Mycobacterium genavense*: an emerging pathogen. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1994; 13: 932-6.
49. Kiehn TE, White M. *Mycobacterium haemophilum* an emerging pathogen. *Eur Clin Microbiol Infect Dis*. 1994; 13: 925-31.
50. Lerner CW, Safdar A, Coppel S. *Mycobacterium haemophilum* infection in AIDS. *Infect Dis Clin Pract*. 1995; 4: 233-6.

51. Kaplan JE, Harrison DL, Junes JL, Dworkin MS. Viral load. As an independent risk for opportunistic infections in HIV infected adults and adolescent. *AIDS*. 2001; 15: 1831-6.
52. Pierce M, Crampton S, Henry. A randomized trial of clarithromycin as prophylaxis against disseminated MAC infections in patients with AIDS. *N Engl J Med*. 1996; 335: 384-91.
53. Havlir DV, Dube MP, Sattler FR. Prophylaxis against disseminated MAC with weekly azithromycin daily rifabutin or both. *N Engl J Med*. 1996; 335: 392-8.
54. Hajjeh R, Farley M, Baughman W. Multistate population-based surveillance for cryptococcal disease: 1992-94 (abstract 1053). New Orleans: 36th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 1996.
55. CDC. USPHS/IDSA. Guidelines for the prevention of opportunistic infection in persons infected with HIV. *MMWR. Morb Mortal Wkly Rep*. 1997; 46: 1-46.
56. EL-Sadr WM, Burman WJ, Bjorling GL. Discontinuation of prophylaxis against MAC disease in HIV-infected patients who have a response to antiretroviral therapy. *N Engl J Med*. 2000; 342: 1085-92.
57. USPHS/IDSA Guidelines for the prevention of opportunistic infections in person infected with opportunistic infections in persons infected with HIV. U.S. Public Health Service and Infectious Disease Society of America. *MMWR. Morb Mortal Wkly Rep*. 1999; 48:1-59.
58. Chaisson RE, Keiser P, Pierce M. Clarithromycin therapy for bacteremic *Mycobacterium avium* complex disease—a randomized, double-blind, dose-ranging study in patients with AIDS. *Ann Intern Med*. 1994; 121: 905-11.
59. Shafran SD, Singer J, Zarowny DP. Canadian HIV Trial Network Protocol 010 Study Group. A comparison of two regimens for the treatment of *Mycobacterium avium* complex bacteremia in AIDS: Rifabutin, ethambutol, and clarithromycin vs Rifampicin, ethambutol, clofazimine and ciprofloxacin. *N Engl J Med*. 1996; 335: 377-83.
60. Benson CA, Williams PL, Currier JS. A prospective, randomized, trial examining the efficacy and safety of clarithromycin in combination with ethambutol, rifabutin, or both for the treatment of disseminated MAC disease in persons with HIV. *Clin Infect Dis*. 2003; 37: 1234- 43.
61. Powdery WG. Treatment of infection due to *Mycobacterium avium* complex. *Pediatr Infect Dis J*. 1999; 18: 468-9.
62. Chaisson RE, Keiser P, Pierce M. Clarithromycin and ethambutol with or without clofazimine for disseminated *Mycobacterium avium* complex infection in patients with AIDS. *AIDS*. 1997; 11: 311-7.
63. Benson C, Williams P, Currier J. ACTG 223: An open prospective, randomized study comparing efficacy and safety of clarithromycin plus ethambutol, rifabutin or both for treatment of MAC disease in patient with AIDS (Abstract 249). Chicago, IL: 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infection; 1999.
64. Gordin FM, Sullan PM, Shafran SD. 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.
65. Fournier S, Burguiere AM, Flahaut A, Vincent V, Treillhou MP. Effect of adding clofazimine to combined clarithromycin—ethambutol therapy for MAC septicemia in AIDS patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1999; 18: 16-22.
66. Shafran SD, Singer J, Zarowny DP. A comparison of two regimens for the treatment of MAC in AIDS, rifabutin, ethambutol, and clarithromycin versus rifampin, ethambutol, clofazimine and ciprofloxacin, Canadian HIV Trials Network protocol 010 Study Group. *N Engl J Med*. 1996; 335: 377-83.
67. Kaplan JE, Masure H, Holmes KK. Guidelines for preventing opportunistic infections among HIV-infected persons-2002: Recommendations of the US Public Health Service and the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2002; 51: 1-52.
68. Kedzierska K, Paukuvics G, Haudley A, Hewish M, Crowe SM. Interferon—gamma therapy activates human monocytes for phagocytosis of MAC in HIV infected individuals. *HIV Clin Trial*. 2004; 56: 80-5.