

Infecciones fúngicas en pacientes infectados por VIH en el Complejo Hospitalario Universitario “Ruiz y Páez”

Julman R Cermeño¹, Adelimer Marcano², Marisol Sandoval²

RESUMEN

Introducción: Las infecciones fúngicas constituyen una causa importante de morbilidad y mortalidad en individuos infectados con el VIH. **Objetivo:** Determinar la prevalencia de infecciones fúngicas, en pacientes hospitalizados con infección por VIH, en el Complejo Hospitalario “Ruiz y Páez”, Ciudad Bolívar, Estado Bolívar, Venezuela. **Métodos:** Se realizó un estudio, descriptivo, transversal y prospectivo. Previo consentimiento informado, se recogieron los datos de interés epidemiológico y clínico. La muestra estuvo representada por aquellos sujetos con infección fúngica demostrada. Se tomaron muestras de sangre, esputo, médula ósea, mucosa oral, LCR, orina y heces. Se practicaron cultivos: bacterianos y micológicos; análisis coproparasitológico (examen directo de heces, métodos de concentración (Kato-Katz y formol-Éter), coloración de Kinyoun y Tricrómica modificada Ryan Blue). Además, coloraciones especiales: Giemsa, Grocott (metanamina argéntica) en muestras de aspirado de médula ósea y esputo así como inmunofluorescencia directa para *P. jirovecii* y estudio serológico para la demostración de antígenos (*Cryptococcus*) y anticuerpos específicos contra *Aspergillus* sp, *Histoplasma* y *Paracoccidioides* sp. **Resultados:** La prevalencia de infecciones fúngicas fue del 35,7 %, siendo la candidiasis orofaríngea (60 %), histoplasmosis (20 %), paracoccidioidomicosis (13,3 %) las predominantes. La neumocistosis y criptococosis fueron poco frecuentes (6,7%). Las patologías asociadas fueron: tuberculosis (13,3 %), neumonía bacteriana (13,3 %), leishmaniasis (6,7 %), sarcoma de Kaposi (6,7 %) y toxoplasmosis (6,7 %). En 6,7 %, se demostró amebiasis, estrongiloidiasis, giardiasis y blastocistosis. **Conclusiones:** La prevalencia de infecciones fúngicas

en los pacientes con infección por el VIH/SIDA en el Complejo Hospitalario Universitario “Ruiz y Páez” es elevada (35,7 %), siendo la candidiasis, histoplasmosis y paracoccidioidomicosis las micosis más frecuentes.

Palabras clave: Estado Bolívar, criptococosis, histoplasmosis, paracoccidioidomicosis, *Pneumocystis jirovecii*, Virus de inmunodeficiencia humana.

SUMMARY

Introduction: Fungal infections are a major cause of morbidity and mortality in subjects with HIV. **Objective:** To determine the prevalence of fungal infections in hospitalized patients with HIV infection in the “Ruiz y Paez” Hospital Complex, Ciudad Bolivar, Bolívar State, Venezuela. **Methods:** A descriptive, cross-sectional and prospective study was conducted. Once written informed consent had been obtained, data of epidemiological and clinical interest was collected subjects with proven fungal infection were studied. Samples of blood, sputum, bone marrow, oral mucosa, urine and faeces were collected. Cultures and coproparasitologic analysis: direct examination of stool, concentration methods (Kato-Katz and formol-ether, Kinyoun stain, Trichromic stain and Ryan Blue modified Trichromic stain were performed. Special stains used like: Giemsa, Grocott (methenamine silver) in samples of bone marrow aspirate and sputum, as well as direct immunofluorescence for *P. jirovecii* were also used. **Results:** Prevalence of fungal infections was 35.7 %. Oropharyngeal candidiasis (60 %), histoplasmosis (20 %), paracoccidioidomycosis (13.3 %) and cryptococcosis were demonstrated. Pneumocystosis was uncommon (6.7 %). Among the diagnoses associated to fungal infection, tuberculosis (13.3 %), bacterial

¹Departamento de Parasitología y Microbiología. Escuela de Ciencias de la Salud “Dr. Francisco Battistini Casalta”. Universidad de Oriente, Núcleo Bolívar. Avenida José Méndez. Ciudad Bolívar. Estado Bolívar. Venezuela.

²Departamento de Medicina. Escuela de Ciencias de la

Salud “Dr. Francisco Battistini Casalta”. Universidad de Oriente Núcleo Bolívar. Avenida Germania. Hospital Universitario “Ruiz y Páez”. Ciudad Bolívar. Estado Bolívar. Venezuela.

pneumonia (13.3 %), leishmaniasis (6.7 %), Kaposi sarcoma (6.7 %) and toxoplasmosis (6.7 %) were shown. Amoebiasis, strongyloidiasis, giardiasis and blastocystosis were demonstrated in 6.7 % of patients.

Conclusions: Prevalence of fungal infections in patients with HIV/AIDS in the "Ruiz y Paez" University Hospital Complex was high (35.7 %). Candidiasis, histoplasmosis and paracoccidioidomycosis were the most frequent mycoses demonstrated.

Key words: Bolivar state, cryptococcosis, histoplasmosis, Human Immunodeficiency Virus, paracoccidioidomycosis, *Pneumocystis jirovecii*.

INTRODUCCIÓN

La infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) es una enfermedad causada por un virus que pertenece a la familia Retroviridae, tras su reconocimiento en el año 1981, esta se ha convertido en una epidemia que ha evolucionado hasta convertirse en el mayor desafío de la salud mundial, con unas 34 millones de personas que viven con la infección ⁽¹⁾. Siendo la responsable de la aparición de enfermedades producidas por gérmenes oportunistas ^(2,3).

Las infecciones por hongos asociadas a la infección por el VIH varían dependiendo de las condiciones epidemiológicas, sociales y económicas de la región, siendo la principal causa de morbi-mortalidad en los pacientes ⁽⁴⁻⁶⁾.

El aumento en la incidencia de infecciones fúngicas sistémicas en las últimas dos décadas ha sido abrumadora. Antes, eran hongos patógenos dimórficos, que se sabe que causan infecciones sistémicas. Sin embargo, a partir de la década de 1960, hongos oportunistas comenzaron a causar más número de infecciones, especialmente en el huésped inmunocomprometido. Más recientemente, los nuevos y menos frecuentes agentes fúngicos están siendo cada vez más asociados a la infección en VIH ⁽⁵⁾.

En la medida que la pandemia del VIH fue creciendo y se convirtió en el principal factor predisponente para las micosis, tanto superficiales como profundas ^(3,7). Las infecciones oportunistas en los pacientes con infección por el VIH o con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) siguen siendo un problema importante, ya que aparecen principalmente cuando existe un mayor inmunocompromiso, a pesar de la terapia antirretroviral de alta eficacia ⁽⁸⁾.

La mayor parte de la morbilidad y la mortalidad en el virus de inmunodeficiencia humana / síndrome de inmunodeficiencia adquirida (VIH / SIDA) son producto de infecciones oportunistas. Aunque el espectro de las infecciones oportunistas en pacientes

infectados por VIH de países en desarrollo se ha informado, hay una escasez de datos sobre la historia natural, patrón de enfermedad y la supervivencia de los pacientes hospitalizados con VIH / SIDA, en particular en estos países. El presente estudio fue realizado con la finalidad de determinar la prevalencia de infecciones fúngicas en los pacientes hospitalizados con infección por el VIH, en el Complejo Hospitalario "Ruiz y Páez", en Ciudad Bolívar, estado Bolívar, Venezuela y así contribuir al diagnóstico precoz y un tratamiento oportuno para disminuir la morbi-mortalidad en estos pacientes.

MÉTODOS

Se realizó un estudio, de tipo descriptivo, de corte transversal y prospectivo en pacientes con infección por el VIH hospitalizados en el Complejo Hospitalario "Ruiz y Páez" durante un año. Siendo notificados previamente del objetivo del estudio, se solicitó el consentimiento informado de forma voluntaria y oportuna a los pacientes. Se respetaron los principios éticos para la investigación médica en seres humanos, siguiendo los lineamientos de la Declaración de Helsinki. Este estudio fue aprobado por la Comisión de Tesis de Posgrado de la Universidad de Oriente, Núcleo Bolívar; que revisa los aspectos éticos y metodológicos de la investigación.

Previo consentimiento informado para ingresar al protocolo de la investigación, se recogieron los datos de interés epidemiológico y clínico en una ficha epidemiológica diseñada para tal fin y se tomaron las muestras biológicas. La recolección de los datos incluyó: número de historia clínica, servicio, fecha, identificación del paciente, factores de riesgo, antecedentes patológicos de importancia, manifestaciones clínicas, exámenes paraclínicos (análisis del laboratorio, resultados de pruebas serológicas, radiología), cuantificación de linfocitos T CD4+, tipo de muestra procesada, diagnóstico etiológico, tratamiento recibido y evolución de la enfermedad.

La muestra estuvo representada por aquellos sujetos con infección por el VIH que cumplieron con los siguientes criterios de inclusión: paciente con infección por el VIH confirmado por Western Blot, con clínica de infección local o sistémica y con infección fúngica probada. Para ello, se tomaron muestras de sangre venosa, de mucosa oral, LCR, orina, esputo, heces y aspirado de médula ósea, según el caso. El estudio microbiológico fue realizado en el Departamento de Microbiología y Parasitología de la Universidad de Oriente, Núcleo Bolívar y en el Servicio de Microbiología

del Complejo Hospitalario Universitario "Ruiz y Páez".

De las muestras de sangre se realizaron hemocultivos y otra porción se utilizó para la extracción de suero. El esputo, médula ósea fueron observadas (microscopio) con KOH al 20 %, se les practicó coloraciones especiales: Giemsa, Grocott (metanamina argéntica), al esputo se les realizó Inmunofluorescencia Directa (IFD) para *P. jiroveci* (Merifluor® *Pneumocystis*: Medians Diagnostic, Inc). Las muestras de mucosa oral, se clarificaron con KOH y fueron observadas al microscopio. Todas las muestras fueron sembradas por duplicado (esputo, orina, heces, médula ósea y otras secreciones) en medio de Sabouraud-gentamicina, Sabouraud-cloranfenicol, PDA (Agar Patata dextrosa) y agar cerebro corazón; se incubaron a 35 °C. Se practicó tinción de Gram y Zielh-Neelsen. Se realizó urocultivo y coprocultivo siguiendo los métodos estándares y las recomendaciones del Comité Internacional de Laboratorios Clínicos. Para la búsqueda de parásitos intestinales se realizó un análisis coproparasitológico: examen directo de heces macroscópico y microscópico, métodos de concentración (Kato-Katz y formol-Éter) y técnicas especiales de coloración de Kinyoun. Para la búsqueda de hongos, específicamente *Microsporidium* spp, se practicó la tinción Tricrómica modificada Ryan Blue. Según el caso, se les solicitó la determinación de antígeno capsular de *Cryptococcus* (aglutinación de látex) en LCR, serología para *Histoplasma capsulatum*, Complejo *Paracoccidioides* spp y *Aspergillus* spp mediante la técnica de inmunodifusión doble en gel de agarosa.

Las levaduras fueron identificadas mediante métodos convencionales de micromorfología, prueba de tubo germinal, clamidosporas, crecimiento a 37 °C y 42 °C respectivamente, crecimiento en Sabouraud hipertónico, asimilación de D-Xilosa, prueba de ureasa, y evaluación morfológica en medio de Staib y se empleó el sistema de identificación de Api 20C (BioMerieux®, Lyon, France), Auxocolor® (Sanofi, Pasteur) y Api 32C (BioMerieux®, Lyon, France).

Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo. Las variables cualitativas se expresan indicando las frecuencias absolutas y la proporción de cada una de las categorías, y las cuantitativas con sus medias y desviaciones estándar. Se empleó la prueba de Ji al cuadrado y el Test Exacto de Fisher. El nivel de significación utilizado fue $P \leq 0,05$. Se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 9.0

para Ordenador IBM.

RESULTADOS

Hubo 42 pacientes hospitalizados con infección por el VIH en los Servicios de Medicina Interna del Complejo Hospitalario "Ruiz y Páez" durante el período en estudio. De los 42 pacientes hospitalizados, en 15 de ellos (35,7 %) se demostró infección fúngica probada. La mayoría eran hombres (73,3 %; n=11), siendo frecuente el grupo de 31 a 40 años de edad (40 %; n= 6); con promedio de 32 años (DE $\pm 12,1$) y un rango entre 16 a 63 años. La mayoría de los pacientes se clasificaron en el estadio C-3 (86,6 %; n= 13). Con relación a los factores de riesgo, el 40 % (n=6) era heterosexual, 6,7 % (n=1) homosexual y 53,3 % (n=8) no refirieron factores de riesgo. El 60 % (n=9) procedían de Ciudad Bolívar y el 40 % de diferentes zonas urbanas y rurales del Estado Bolívar: Puerto Ordaz, Upata, El Cardozo, Santa Rosalía, entre otras (Ver Tabla 1).

Los niveles de linfocitos T CD4+ solo fueron realizados a 10 pacientes. El 80 % (n=8) de los casos evidenció niveles inferiores a 200 células/ μL y en 2 pacientes contajes entre 200 – 499 células/ μL ; la mediana fue de 95 células/ μL , con rango de 366 células/ μL , con un nivel mínimo de 5 células/ μL y un máximo de 371 células/ μL . No hubo asociación entre los niveles de linfocitos T CD4+ y la presencia de infección fúngica ($P > 0,05$).

En cuanto a la ocupación, oficios del hogar estuvo en el primer lugar (20 %; n=3), seguido de mecánicos (13,3 %; n=2), obreros de construcción (13,3 %; n=2) y estudiantes (13,3 %; n=2). El resto de los pacientes se dedicaban a diferentes actividades: bioanalistas, químicos, promotor turístico, entre otros.

Se evidenció, entre los diagnósticos de ingreso: neumopatía (40 %; n=6), síndrome diarreico crónico (33,3 %; n=5) y síndrome hepatoesplénico (6,7 %; n=1).

El diagnóstico definitivo de las infecciones fúngicas demostró candidiasis orofaríngea (60 %; n=9), histoplasmosis (20 %; n=3); paracoccidioidomicosis (13,3 %; n=2) y criptococosis. La neumocistosis fue poco frecuente (6,7 %; n=1). El diagnóstico definitivo de histoplasmosis, paracoccidioidomicosis y neumocistosis, se realizó por visualización directa del agente causal en las muestras clínicas y el diagnóstico de criptococosis mediante la visualización de levaduras encapsuladas y positividad del antígeno capsular en LCR (Ver

INFECCIONES FÚNGICAS EN PACIENTES INFECTADOS POR VIH

Tabla 1. Características epidemiológicas y micosis en pacientes con infección por el VIH/SIDA. Complejo Hospitalario Universitario "Ruiz y Páez"

Variable	N	%
Pacientes	15	
Edad (años) x: 32		
DE: + 12,1		
10 – 20	3	20,0
21 – 30	4	26,6
31 – 40	6	40,0
41- 50	1	6,6
51 – 60	-	-
61 – 70	1	6,7
Sexo		
Masculino	11	73,3
Femenino	4	26,7
Estadio según CDC		
C- 2	2	13
C- 3	13,3	86,6
Factor de riesgo		
Heterosexual	6	40
Homosexual	1	6,7
Desconoce	8	53
Procedencia		
Ciudad Bolívar	9	60,0
Puerto Ordaz	1	6,7
Upata	1	6,7
El Dorado	1	6,7
Santa Rosalía	1	6,7
Alto Caura	1	6,7
El Cardozo	1	6,7
Niveles de Linfocitos T		
CD4+ (células/ μ L)		
>500	-	-
200 – 499	2	20,0
< 200	8	80,0
Diagnóstico Micológico		
Candidosis orofaríngea:	9	60,0
<i>Candida albicans</i>	1	6,7
<i>Candida humicola</i>		
Histoplasmosis	3	20,0
Paracoccidioidomicosis	2	13,3
Criptococosis	1	6,7
Neumocistosis	1	6,7

Tabla 2. Enfermedades asociadas y manifestaciones clínicas en los pacientes con infección por el VIH/SIDA. Complejo Hospitalario Universitario "Ruiz y Páez".

Diagnóstico asociado	N	%
Leishmaniasis	1	6,7
Enterocolitis bacteriana por		
<i>E. coli</i> y <i>Shigella</i>	2	13,3
Sarcoma de Kaposi	1	6,7
Toxoplasmosis	1	6,7
Amibiasis intestinal	1	6,7
Estrongiloidiasis	1	6,7
Tuberculosis	2	13,3
Neumonía bacteriana:		
<i>S. pneumoniae</i> y <i>S. viridans</i>	2	13,3
Sin diagnóstico	4	26,6
Manifestaciones clínicas		
Síntomas		
Cefalea y visión borrosa	1	6,7
Pérdida de peso	14	93,3
Fiebre	12	80,0
Placas blanquecinas en mucosa oral	12	80,0
Diarrea	10	66,7
Tos con expectoración	7	46,7
Disnea	7	46,7
Vómitos	5	33,3
Disfagia	5	33,3
Signos	N	%
Palidez cutáneo mucosa	12	80,0
Placas blanquecinas en mucosa oral	12	80,0
Desgaste orgánico	10	66,7
Fiebre	7	46,7
Estertores	5	33,3
Tiraje intercostal	3	20,0
Hepatoesplenomegalia	2	13,3
Ictericia	2	13,3
Radiografía de tórax postero-anterior		
Normal	6	40,0
Infiltrado nodular	1	6,7
Infiltrado miliar difuso bilateral	2	13,3
Infiltrado hiliar derecho	4	26,7
Radio opacidad en base izquierda	1	6,7
Infiltrado hiliar bilateral	1	6,7
Total	15	100

Tabla 1).

Los diagnósticos asociados a la infección fúngica fueron: tuberculosis (13,3 %; n=2), neumonía bacteriana (13,3 %; n=2), leishmaniasis (6,7 %; n=1), sarcoma de Kaposi (6,7 %; n=1) y toxoplasmosis (6,7 %; n=1) (Ver Tabla 2).

Los síntomas más frecuentes fueron: pérdida de peso (93,3 %; n=14), fiebre (80 %; n=12), placas blanquecinas en mucosa oral (80 %; n=12), diarrea (66,7 %; 10), disnea y tos (46,7 %; n=7) (Ver Tabla 2). Hubo un caso de cefalea persistente en el paciente con criptococosis meníngea. Al examen físico, los signos observados fueron: palidez cutáneo mucosa y lesiones orofaríngeas (placas blanquecinas) (80 %; n=12), desgaste orgánico (66,7 %; n=10), fiebre (46,7 %; n=7), hepatoesplenomegalia e ictericia (13,3 %; n= 2).

Se evidenció que la mitad de los pacientes presentaban anemia (hemoglobina: 8,7g/dL (DE \pm 2,1); la fórmula blanca fue variable, pacientes con leucopenia y leucocitosis con un promedio de leucocitos de 7.793 células/mm³ (DE \pm 5860,7); la función renal estuvo dentro de límites normales, con un promedio de creatinina 0,9 mg/dL (DE \pm 0,3); urea 25 mg/dL (DE \pm 14,5), sodio 134,57 mEq/L (DE \pm 6,1) y potasio 3,72 meq/L (DE \pm 0,5). La función hepática se evidenció alterada en 7 pacientes que presentaban diferentes patologías (histoplasmosis, paracoccidioidomicosis y sepsis, entre otros) y como efecto secundario al tratamiento antituberculoso, observando la aspartato amino transferasa en 46,6 U/L (DE \pm 40,3); alanino amino transferasa 42,2 U/L (DE \pm 31,6); bilirrubina total 2,96 mg/dL (DE \pm

5,1) bilirrubina directa 1,5 mg/dL (DE ± 2,6) y la bilirrubina indirecta de 1,4 mg/dL (DE ± 2,4).

La radiografía de tórax evidenció en 40 % (n=6) patrón normal; 60 % (n= 9) presentaron alteraciones: infiltrados nodulares 6,7 % (n=1), infiltrado miliar difuso bilateral 13,3 % (n=2) e infiltrado hiliar derecho 26,3.% (n=4), radio opacidad en base izquierda y un infiltrado hiliar bilateral en 6,7 % (n=1) en cada caso (ver Tabla 2).

La infección por parásitos intestinales fue del 6,7 %, demostrándose *Entamoeba histolytica* y/o *E. dispar*, *Strongyloides stercoralis*, *Giardia intestinalis* y *Blastocystis* spp. En el coprocultivo se aisló *Escherichia coli* (6,7 %) y *Shigella* spp (13,3 %). En el estudio del esputo se observaron Bacilos Ácido Resistentes (n=2), se aisló *Streptococcus viridans* (n=2) y un caso de *Streptococcus pneumoniae* (Ver Tabla 3).

Tabla 3. Estudio bacteriológico y parasitológico en pacientes con infección por el VIH/SIDA con micosis sistémica. Complejo Hospitalario Universitario "Ruiz y Páez"

Muestra	Técnica	Agente infeccioso aislado	n	%
Heces	Examen de heces	<i>Entamoeba histolytica</i>	1	6,7
		y/o <i>E. dispar</i>	1	6,7
		<i>Strongyloides stercoralis</i>	1	6,7
		<i>Giardia intestinalis</i>	1	6,7
		<i>Blastocystis</i> spp.		
Coprocultivo		<i>Escherichia coli</i>	1	6,7
		<i>Shigella</i> spp	2	13,3
		<i>Enterococcus faecalis</i>	1	6,7
Espudo	Zielh-Neelsen Cultivo	Bacilos ácido resistentes (BAR)	2	13,3
		<i>Streptococcus viridans</i>	1	13,3
		<i>Streptococcus pneumoniae</i>		6,7

La estancia hospitalaria fue de 26,4 días (DE= ± 17,1). La mayoría de los pacientes permanecieron entre 18 - 27 días (40 %; n=6), seguido de 8 - 17 días (33,3 %; n=5), con un rango entre 8 y 77 días.

El tratamiento más frecuentemente empleado en la candidiasis fue fluconazol (53,3 %; n=8) y ketoconazol (6,7 %; n=1). Para histoplasmosis diseminada se utilizó anfotericina B (13,3 %; n=2) y en un caso itraconazol (6,7 %). En criptococosis meníngea se empleó anfotericina B. El itraconazol fue utilizado en 1 caso de histoplasmosis y paracoccidioidomicosis. En el caso de neumocistosis se utilizó trimetoprim sulfametoxazol (Ver Tabla 4). El tratamiento antimicrobiano asociado en los pacientes infectados con el VIH y micosis sistémicas se describe en la Tabla 4.

Tabla 4. Antimicrobianos utilizados en pacientes con infección por el VIH/SIDA con micosis sistémica y otras enfermedades asociadas. Complejo Hospitalario Universitario "Ruiz y Páez"

Antibióticos	N	%
Clindamicina + gentamicina	1	6,7
Anti- TBC*	2	13,3
TMT-SMX**	2	13,3
Cefalotina	1	6,7
Penicilina cristalina	2	13,3
Ciprofloxacina	2	13,3
Metronidazol	2	13,3
Albendazol	1	6,7
Glucantime	1	6,7
Sin antibióticos	2	13,3
Total	15	100

* Anti- TBC: Tratamiento antituberculoso

**TMT – SMX: Trimetoprim-Sulfametoxazo

La mayoría de los pacientes presentaron mejoría (60 %; n=9) y el (40 % n=4) falleció.

DISCUSIÓN

La prevalencia de infecciones fúngicas demostrada en los pacientes hospitalizados en el Complejo Hospitalario Universitario "Ruiz y Páez" fue elevada (35,7 %), similar a lo señalado en el Hospital Vargas de Caracas (9) y superior a lo encontrado por otros autores en el Instituto Nacional de Higiene en la Ciudad de Caracas, quienes describen una prevalencia de micosis sistémicas del 11 %⁽¹⁰⁾ y 19,4 %⁽¹¹⁾, coincidiendo con la histoplasmosis, como la micosis sistémica más frecuentemente diagnosticada en este grupo de pacientes.

La edad donde se observó mayor frecuencia de micosis fue similar a la descrita por otros autores (12-14 años). El sexo masculino fue el predominante, coincidiendo con la literatura revisada, donde describen que entre un 85 % a 88 % de los pacientes con infección fúngica pertenecen a este género^(15,16).

En el estadio C-3 de la infección por el VIH se observó una mayor prevalencia de infecciones fúngicas, coincidiendo con lo descrito por otros investigadores, quienes describen la aparición de infecciones micóticas cuando los niveles de linfocitos T CD4+ están por debajo de 200/µL, al igual de quienes señalan alta incidencia de infecciones por *P. jirovecii* y *Candida* spp en pacientes con SIDA cuando los niveles de CD4 son < 100/µl.^(4,17)

Dentro de los factores de riesgo predominó el contacto sexual (heterosexual), similar a lo señalado en otros estudios^(8,15). En contraste,

con otras casuísticas, no hubo transmisión por transfusiones de sangre, ni por drogas de uso endovenosas^(18,19).

La mayoría de los pacientes procedían de Ciudad Bolívar (Distrito Sanitario N° 1), quizás ello es debido a que el Complejo Hospitalario Universitario "Ruiz y Páez" es un centro de referencia del estado y la mayoría de los pacientes provienen de este Distrito y es de fácil acceso⁽²⁰⁾.

El tiempo de hospitalización observado en este estudio fue mayor que en Argentina (14 días)⁽¹²⁾. Ello está relacionado con el tipo de patología y afectación de varios órganos. Los pacientes con afectación sistémica fueron los que tuvieron mayor tiempo de estancia hospitalaria y peor pronóstico, relacionado principalmente con la gravedad del estado general del paciente y del inmunocompromiso^(24,25).

La fiebre fue el síntoma principal de infección (80 %), siendo común este en todas las infecciones fúngicas descritas en la literatura, al igual que la pérdida de peso y el rápido deterioro general descrito en las infecciones sistémicas por histoplasmosis y paracoccidioidomicosis⁽¹²⁾.

La infección fúngica, no sistémica, más frecuentemente demostrada correspondió a candidiasis oral donde *Candida albicans* fue el agente más frecuente (60 %), coincidiendo con otros estudios (4,26). Las personas infectadas por VIH que padecen varios episodios de candidiasis oral, en su mayoría son ocasionadas por *Candida albicans*, sin embargo, se han aislado otros tipos de *Candida* no *albicans* como *C. dubliniensis*, *C. krusei* y *C. glabrata*, siendo estas menos sensibles a los derivados de los triazólicos como el fluconazol⁽²⁷⁾. En este estudio solo se demostró 1 cepa no *albicans* que fue identificada como *Candida humicola* al igual que lo descrito en otra región de Venezuela (Valencia)⁽²⁸⁾.

La candidiasis diseminada es poco frecuente y cuando se presenta existen otros factores predisponentes diferentes del VIH: presencia de catéter endovenoso, neutropenia, aplasia medular, hiperalimentación parenteral, administración de antibióticos y cistostáticos^(7,29), en este estudio no hubo casos de candidemia demostrada.

Los estudios epidemiológicos, empleando la caracterización del ADN de cepas de *Candida* han demostrado que la fuente de la infección para los pacientes es tanto endógena como exógena. Esto último, probablemente debido a que el personal de Salud no practica de rutina el aseo de las manos al tratar a cada paciente⁽⁷⁾.

El tratamiento utilizado estuvo dirigido según al germen causal. Para la infección por *Candida* spp se utilizó con mayor frecuencia el fluconazol

(53,3 %) siendo efectivo en la mayoría de los casos, lo cual coincide con lo señalado por otros investigadores⁽³⁰⁾. Otros autores describen que la resistencia a los azoles es observada en pacientes con niveles de linfocitos T CD4 < 50/μL, y esto influenciaría a su vez en la respuesta al tratamiento⁽³¹⁾. Sin embargo, se observó mejoría en el 100 % de los casos de candidiasis, lo que indica que las cepas son sensibles a este antifúngico.

Las manifestaciones respiratorias en las infecciones fúngicas son poco específicas⁽⁷⁾, tal como fue demostrado en este trabajo.

La histoplasmosis representa una de las micosis sistémicas potencialmente mortales, asociadas al SIDA. La incidencia global de la histoplasmosis diseminada en los enfermos con SIDA es del 0,9 % y esta proporción aumenta considerablemente en áreas endémicas⁽⁷⁾. En este estudio la prevalencia fue de 20 % ocupando el 2do lugar en frecuencia de micosis, sin embargo, es la primera como micosis sistémica, en el grupo estudiado, y coincide con los estudios realizados por el Instituto Nacional de Higiene en Caracas^(10,11). A diferencia de Estados Unidos y Brasil donde la prevalencia es superior a lo observada en esta casuística^(24,32). En más de la mitad de los casos la histoplasmosis es la primera afección marcadora de SIDA. Debido a que en los pacientes con SIDA la falla de la inmunidad mediada por células es severa y progresiva, el número de casos que presentan la enfermedad diseminada es mayor que el observado en otras afecciones predisponentes como leucemia, linfomas y hepatopatías^(7,32).

En Venezuela, en un estudio realizado de necropsias en el Hospital Vargas de Caracas, refiere la frecuencia de histoplasmosis en un 74,4 % donde el 65 % fue la forma sistémica, al igual a lo señalado por otros investigadores venezolanos quienes encontraron entre un 15 % a 33 % en la casuística estudiada^(18,28). Es importante destacar la importancia de la realización del estudio del aspirado de la médula ósea especialmente cuando el paciente presenta anemia o síndrome febril⁽³²⁾ y/o cuando la sintomatología es inespecífica, para así llegar de una manera rápida y precisa al diagnóstico de este tipo de infecciones⁽²⁸⁾. Otro estudio, que revisó 161 biopsias de médula ósea, en pacientes con infección por VIH, que presentaban anemia, se demostró la presencia de *H. capsulatum* en un rango del 27 %-42 %, donde la sensibilidad diagnóstica fue entre el 67 % al 100 % (34). Cabe destacar, que en esta investigación el diagnóstico de los 3 casos de histoplasmosis se

realizó a través del estudio de la médula ósea. Los pacientes que fallecieron con histoplasmosis, presentaban niveles de linfocitos T CD4+ < a 50 células/ μ L lo cual favoreció el desenlace fatal en ellos, coincidiendo con lo descrito en la literatura, señalándose que la disminución de los niveles de linfocitos T CD4+ es de mal pronóstico y los pacientes en su mayor parte fallecen ^(35,36).

En los pacientes con SIDA e histoplasmosis la terapia con anfotericina B ha sido efectiva en 74 % a 88 %; en pacientes tratados con itraconazol (400 mg /día por 12 semanas) la eficacia fue de un 85 %, falleciendo los pacientes cuando la enfermedad era severa ⁽³⁷⁾.

La literatura refiere que los estudios de imágenes son poco sensibles y específicos en los pacientes con SIDA. Además, en la radiografía se describen similares patrones en las diferentes patologías como TBC, neumonías bacterianas y otros, donde destacan: patrón reticular, retículo-nodular y foco de consolidación y para el *P. jirovecii* se describe un patrón intersticial perihiliar bilateral ^(12,38), similar a lo encontrado en este estudio.

La infección por paracoccidiodomicosis ha sido descrita asociada al VIH en áreas endémicas de América Latina como Brasil, Argentina, Colombia y Venezuela ^(12,39-41). En un estudio realizado en Brasil, se demostró una prevalencia del 1,4 % en pacientes con VIH ⁽⁴²⁾, cifra inferior a la demostrada en esta serie. En cuanto a la epidemiología, la mayoría de los pacientes, no eran agricultores, pero todos vivían en zonas endémicas, esto coincide con lo encontrado en este estudio ⁽⁴³⁾.

La meningitis criptocócica es común en los pacientes con VIH, se describen prevalencias variables, desde un 5 % ⁽⁴⁴⁾ hasta 36 % ⁽⁴⁵⁾, donde la fiebre y los signos neurológicos son la habitual presentación ⁽⁴⁶⁾. Hernández, et al., describieron una incidencia de criptococosis del 4 % ⁽¹⁸⁾, cifra inferior a la demostrada en este estudio.

En un estudio realizado en Caracas, Venezuela, se señaló, en necropsias, 9 casos de infección por *Cryptococcus* sp, de los cuales 2 de ellos estaban localizados en el cerebro y los otros 7 fueron de afectación generalizada, con lesiones en el pulmón, cerebro, hígado, bazo, riñón y suprarrenal ⁽⁴⁷⁾. Otros investigadores, demostraron una prevalencia de la infección del 33,3 % al realizar aspirado y cultivo de médula ósea ⁽²⁸⁾. La persistencia de fiebre y cefalea debe ser motivo suficiente de sospecha de infección criptocócica y debe realizarse una punción lumbar ⁽⁷⁾.

Se comprobó una baja prevalencia de neumocistosis (6,7 %), semejante a lo señalado en otros estudios (47,48), observándose esta

infección cuando los niveles de linfocitos T CD4+ son < 200 células/ μ L. En contraste a lo descrito por Jamaiah y col., quienes demostraron una elevada prevalencia de esta entidad en un centro asistencial de Malasia (62,7 %) ⁽⁴⁹⁾. En la casuística de las micosis del Estado Bolívar, se describió una prevalencia del 0,2 % en pacientes con infección por el VIH, similar a lo descrito en este trabajo ⁽⁵⁰⁾.

Se pudo observar que los pacientes infectados con el VIH además de las infecciones fúngicas presentaban otras patologías asociadas, como neumonías bacterianas, tuberculosis y parasitosis intestinales, entre otras; coincidiendo con otras investigaciones ^(20-22,36,51-53).

La prevalencia de infecciones fúngicas en los pacientes con infección por el VIH/SIDA en el Complejo Hospitalario Universitario "Ruiz y Páez" fue elevada (35,7 %), siendo la candidiasis, histoplasmosis, paracoccidiodomicosis y criptococosis las micosis más frecuentes.

Correspondencia:

Dra. Julman Cermeño

Avenida 17 de Diciembre. Centro Comercial Country. Local 3. Piso 1. Ciudad Bolívar. Estado Bolívar. 8001. Venezuela. Tel-Fax: +58-85-6543291. Apartado Postal 222. Ciudad Bolívar 8001. Venezuela. E-mail: jcerme30@gmail.com

REFERENCIAS

1. De Cock KM, Jaffe HW, Curran JW. The evolving epidemiology of HIV/AIDS. *AIDS*. 2012;26(10):1205-1213.
2. Ramos-e-Silva M, Lima CM, Schechtman RC, Trope BM, Carneiro S. Systemic mycoses in immunodepressed patients (AIDS). *Clin Dermatol*. 2012;30(6):616-627.
3. Ramos CG, Goldani LZ. Biopsy of peripheral lymph nodes: a useful tool to diagnose opportunistic diseases in HIV-infected patients. *Trop Doct* 2011; 41(1):26-7.
4. Kaplan J, Hanson D, Dworkin M, Frederick T, Bertolli J, Lindegren ML, et al. Epidemiology of Human Immunodeficiency Virus Associated Opportunistic Infections in the United States in the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy. *Clin Infect Dis*. 2000;30:5-14.
5. Chakrabarti A. Microbiology of systemic fungal infections. *Postgrad Med*. 2005;51(Suppl 1):16-20.
6. Arteaga Hernández E, Capó de Paz V, Pérez Fernández-Terán ML. Opportunistic invasive mycoses in AIDS. An autopsy study of 211 cases. *Rev Iberoam Micol*. 1998;15(1):33-35.
7. Negroni R. Micosis asociada al SIDA. Parte I. *Vitae* 8. 2001. [citado 9 noviembre 2013]. Disponible en: <http://caibo.ucv.ve>.
8. Santamaría JM, Zubero Z. Las micosis en los pacientes infectados por el VIH en la era de los tratamientos antirretrovirales de alta eficacia. *Rev Iberoam Micol*. 2002;19:5-8.
9. Franco C, Ferrer H, Sánchez L, Oletta J. Infección oportunista en individuos VIH+ hospitalizados. *Hospital*

- Vargas de Caracas 2005-2006. CIMEL 2008;13:39-44.
10. Reviakina V, Panizo M, Dolante M, Maldonado B. Micosis profundas sistémicas: Casuística del Departamento de Micología del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel" durante 5 años (1997-2001). *Rev Soc Ven Microbiol.* 2002;22(2):164-168.
 11. Dolante M, Reviakina V, Panizo M, Maldonado B. Diagnóstico inmunológico de las micosis sistémicas en pacientes con SIDA (1997-2001). *Rev Soc Ven Microbiol.* 2002;22(1):51-56.
 12. Negroni R. Micosis asociada al SIDA. Parte II. 2002. *Vitae* 9. [citado 9 Noviembre 2012]. Disponible en: <http://caibo.ucv.ve>.
 13. Graybill J, Sobel J, Saag M, Van Der Horst C, Powderly W, Cloud G, et al. Diagnosis and Management of Increased Intracranial Pressure in Patients with AIDS and Cryptococcal Meningitis. *Clin Infect Dis.* 2000;30:47-54.
 14. Sandoval de Mora M, Salloum M, Coraspe C, Donmar de Nuccio L. Evaluación clínico-terapéutica de pacientes con infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH). Consulta de Infectología. *Bol Venez Infectol.* 2012;23(1):5-12.
 15. Graybill J, Vasquez J, Darouiche R, Morhart R, Greenspan D, Tuazon C, et al. Randomize trial of Itraconazole oral solution for oropharyngeal candidiasis in HIV/AIDS patients. *Am J Med.* 1998;104:33-39.
 16. Myoung-don O, Sang W, Hong BK, Ui SK, Nam JK, Hee JC, et al. Spectrum of Opportunistic Infections and Malignancies in Patients with Human Immunodeficiency Virus Infection in South Korea. *Clin Infect Dis.* 1999;29(6):1524-1528.
 17. Sauce D, Elbim C, Appay V. Monitoring cellular immune markers in HIV infection: From activation to exhaustion. *Curr Opin HIVAIDS.* 2013;8(2):125-131.
 18. Hernández D, Márquez G, Hernández A, Hernández F. Prevalencia de infecciones oportunistas y neoplasias en pacientes venezolanos con SIDA. *Bol Venez Infectol.* 2000; 10 (2): 43-81.
 19. Gomwalk NE, Nimzing L, Mawak JD, Ladep NG, Dapiap SB, Damshak D, et al. Sero-epidemiology of human immunodeficiency virus (HIV) in Plateau State, Nigeria. *J Infect Dev Ctries* 2012; 6(12):860-9.
 20. Ministerio de Sanidad y Desarrollo Social (MSDS). Departamento de Estadísticas Vitales, 2001.
 21. Chimelli L. Co-infection of HIV and tropical infectious agents that affect the nervous system. *Rev Neurol (Paris).* 2012;168(3):270-282.
 22. Harms G, Feldmeier H. The impact of HIV infection on tropical diseases. *Infect Dis Clin North Am.* 2005;19(1):121-135.
 23. Levine S. Diagnosing pulmonary infections in HIV-positive patient's part 1: Epidemiology, etiology, and evaluation. *Infect Med.* 1999;16(10):637-650.
 24. Hajjeh R, Pappas P, Henderson H, Lancaster D, Bamberger D, Skahan K, et al. Multicenter Case-Control Study of Risk Factors for Histoplasmosis in Human Immunodeficiency Virus-Infected Persons. *Clin Infect Dis.* 2001;32:1215-1220.
 25. Wheat J, Chetchotisakd P, Williams B, Connolly P, Shutt K, Hajjeh R. Factors associated with severe manifestations of histoplasmosis in AIDS. *Clin Infect Dis* 2000; 30:877-81.
 26. Mwangosi IE, Tillya J. Oral lesions associated with HIV/AIDS in HIV-seropositive patients attending a counselling and treatment centre in Dar es Salaam. *Int Dent J.* 2012;62(4):197-202.
 27. Patel PK, Erlandsen JE, Kirkpatrick WR, Berg DK, Westbrook SD, Loudon C, et al. The changing epidemiology of oropharyngeal candidiasis in patients with HIV/AIDS in the era of antiretroviral therapy. *AIDS Res Treat.* 2012;26:2471.
 28. Ramírez C, Castillo Z, Anunzioato M, Carreño A. Artículo de Investigación. Micosis sistémica en pacientes con Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA). *Antib e Inf.* 2000;8(4):163-166.
 29. Yanagisawa N, Suganuma A, Takeshita N, Imamura A, Ajisawa A, Negishi M, et al. A case of disseminated candidiasis as an initial presentation of AIDS. *Kansenshogaku Zasshi.* 2007;81(4):459-462.
 30. Pappas PG, Rex JH, Sobel JD, Filler SG, Dismukes WE, Walsh TJ, et al. Infectious Diseases Society of America. Guidelines for treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis.* 2004;38(2):161-189.
 31. Fichtenbaum C, Powderly W. Refractory mucosal candidiasis in patients with Human Immunodeficiency Virus infection. *Clin Infect Dis.* 1998;26:556-565.
 32. Brilhante RS, Fechine MA, Mesquita JR, Cordeiro RA, Rocha MF, Monteiro, et al. Histoplasmosis in HIV-positive patients in Ceará, Brazil: Clinical-laboratory aspects and in vitro antifungal susceptibility of *Histoplasma capsulatum* isolates. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2012;106(8):484-488.
 33. Chandra H, Chandra S, Sharma A. Histoplasmosis on bone marrow aspirate cytological examination associated with hemophagocytosis and pancytopenia in an AIDS patient. *Korean J Hematol.* 2012;47(1):77-79.
 34. Luther J, Lakey D, Larson R, Kallianjur A, D'Agata E, Cousar, J, et al. Utility of bone marrow biopsy for rapid diagnosis of febrile illnesses in patients with Human Immunodeficiency Virus. *South Med J.* 2000;93(7):692-697.
 35. Goldman M, Johnson P, Sarosi G. Fungal Pneumonia the Endemic Mycoses. *Clin Chest Med.* 1999;20(3):507-519.
 36. Negroni R. Tratamiento actual de las micosis sistémicas endémicas. *Rev Iberoam Micol.* 1996;13:S44-S50.
 37. Wheat J, Sarosi G, Mckinsey D, Hamill R, Bradsher R, Johnson P, et al. Practice Guidelines for the Management of patients with Histoplasmosis. *Clin Infect Dis.* 2000;30:688-695.
 38. Galit A, Fishman J, Boisselle P. Thoracic manifestations of AIDS. *Appl Radiol.* 2003;32(8):11-21.
 39. Sarti EC, de Oliveira SM, dos Santos LF, de Camargo ZP, Paniago AM. Paracoccidioidal infection in HIV patients at an endemic area of paracoccidioidomycosis in Brazil. *Mycopathologia* 2012;173(2-3):145-149.
 40. Tobon AM, Orozco B, Estrada S, Jaramillo E, de Bedout C, Arango M, et al. Paracoccidioidomycosis and AIDS: Report of the first two Colombian cases. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 1998;40(6):377-381.
 41. Cermeño JR, Hernández I, Godoy G, Cabello I, Cermeño JJ, Orellán Y, et al. Casuística de las Micosis en el Hospital Universitario "Ruiz y Páez". Ciudad Bolívar, Venezuela, 2002. *Invest Clín.* 2005;46(1):37-42.
 42. Morejón KM, Machado AA, Martínez R. Paracoccidioidomycosis in patients infected with and not infected with human immunodeficiency virus: A case-control study. *Am J Trop Med Hyg.* 2009;80(3):359-366.
 43. Benard G, Duarte A. Paracoccidioidomycosis: A Model for evaluation of the Effects of Human Immunodeficiency Virus Infection on the Natural History of Endemic Tropical Diseases. *Clin Infect Dis.* 2000;31:1032-1039.
 44. Patel S, Shin GY, Wijewardana I, Vitharana SR, Cormack I, Pakianathan M, et al. The prevalence of cryptococcal

- antigenemia in newly diagnosed HIV patients in a Southwest London cohort. *J Infect.* 2013;66(1):75-79.
45. Gomerep SS, Idoko JA, Ladep NG, Ugoya SO, Obaseki D, Agbaji OA, et al. Frequency of cryptococcal meningitis in HIV-1 infected patients in north central Nigeria. *Niger J Med.* 2010;19(4):395-399.
 46. Dzoyem JP, Kechia FA, Ngaba GP, Lunga PK, Lohoue PJ. Prevalence of cryptococcosis among HIV-infected patients in Yaounde, Cameroon. *Afr Health Sci* 2012;12(2):129-133.
 47. Merheb JC, García J. Infecciones micóticas en pacientes inmunocomprometidos: Estudio anatomopatológico de 404 Necropsias. *Antib e Inf.* 1992;1(1):12-17.
 48. Taylor SM, Meshnick SR, Worodria W, Andama A, Cattamanchi A, Davis JL, et al. Low prevalence of *Pneumocystis* pneumonia (PCP) but high prevalence of pneumocystis dihydropteroate synthase (dhps) gene mutations in HIV-infected persons in Uganda. *PLoS One* 2012;7(11): e 49991.
 49. Jamaiah I, Rohela M, Tok EL, Tan CL, Tan WH, Teo WS, et al. *Pneumocystis carinii* (jirovecii) pneumonia (PCP): The most common opportunistic infection observed in HIV/AIDS cases at the University Malaya Medical Centre, Kuala Lumpur, Malaysia. *Southeast Asian. J Trop Med Public Health.* 2012;43(4):825-831.
 50. Alemán I, Cermeño JR, Hernández I, Cermeño JJ, Cabello I, Godoy G. (2002). Situación de las micosis en el Estado Bolívar. *Casuística Boletín Informativo. Las Micosis en Venezuela.* 2001;36:8-10.
 51. Fenner L, Reid SE, Fox MP, Garone D, Wellington M, Prozesky H, et al. Tuberculosis and the risk of opportunistic infections and cancers in HIV-infected patients starting ART in Southern Africa. *Trop Med Int Health.* 2013;18(2):194-198.
 52. Huang L, Crothers K. HIV-associated opportunistic pneumonias. *Respirology.* 2009;14(4):474-485.
 53. Agholi M, Hatam GR, Motazedian MH. HIV/AIDS-associated opportunistic protozoal diarrhea. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2013; 29(1):35-41.