

# Diagnóstico de micosis oportunistas en pacientes con VIH/sida: un estudio de casos en Colombia

## Diagnosis of fungal opportunistic infections in HIV/AIDS patients: A cases study in Colombia

Miguel Ángel Castro-Jiménez<sup>1</sup>, Gloria Janneth Rey-Benito<sup>2</sup>, Sofía Duque-Beltrán<sup>3</sup>, Consuelo Amparo Pinilla-Guevara<sup>4</sup>, Solmara Bello-Pieruccini<sup>5</sup>, Carlos Mario Agudelo-Mahecha<sup>6</sup>, Carlos Arturo Álvarez-Moreno<sup>7</sup>

### Resumen

**Objetivos.** Identificar las micosis oportunistas que afectan a los pacientes con VIH/sida, y determinar sus características demográficas, socioeconómicas y su relación con el número de células T CD4+.

**Métodos.** Se trata de un estudio descriptivo de serie de casos basado en los participantes de un estudio diseñado para determinar el tipo y la frecuencia de las enfermedades oportunistas en pacientes con VIH/sida.

Un caso se definió como un paciente con VIH/sida a quien se le diagnosticó una micosis oportunista, entre octubre de 2007 y mayo de 2010. Los pacientes elegibles estaban siendo tratados en dos instituciones médicas de Bogotá. Se recolectaron muestras respiratorias, de líquido cefalorraquídeo, de sangre y de raspado de lesión orofaríngea, para determinar la presencia de *Histoplasma capsulatum*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Cryptococcus neoformans* o *Candida* spp. Se utilizaron proporciones para resumir las variables cualitativas y medianas para las cuantitativas.

**Resultados.** En 33 (9,8 %) pacientes con VIH/sida del estudio base (n=336), se diagnosticó una o más de las micosis evaluadas. El 75 % tenía entre 23 y 42 años. La frecuencia de estas infecciones fueron: *H. capsulatum* (n=1; 3,0 %), *P. brasiliensis* (n=1; 3,0 %), *C. neoformans* (n=25; 75,8 %), y *Candida* spp. (n=7; 21,2 %). Los valores medianos de células T CD4+ fueron de 176 o menos, independientemente de sus manifestaciones clínicas.

**Conclusión.** Se necesitan estudios adicionales para identificar los factores que podrían estar determinando la presencia de las micosis oportunistas en estos pacientes.

**Palabras clave:** estudios de casos, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, micosis, criptococosis, histoplasmosis, candidiasis, paracoccidioidomycosis, Colombia.

### Abstract

**Objectives:** To identify the opportunistic fungal infections affecting patients with HIV/AIDS, to determine their demographic and socioeconomic characteristics and the number of CD4+ T cells.

**Materials and methods:** This is a descriptive case series study based on a major study aimed at determining the type and frequency of opportunistic diseases in HIV/AIDS patients. A case was defined as an HIV/AIDS patient who had evidence of fungal infection at baseline. Eligible patients were being treated at two clinical institutions located in Bogotá, Colombia, between October 2007 and May 2010. Respiratory, cerebrospinal fluid and blood samples and scraping/swabs of oral lesions were collected in order to determine the presence of *Histoplasma capsulatum*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Cryptococcus neoformans* or *Candida* spp. Proportions were used for qualitative variables and medians for quantitative variables.

**Results:** Overall, 33 (10,2%) patients were diagnosed as having one or more of the evaluated fungal infections, out of 336. Seventy five per cent of them were between the ages of 23 and 42. The frequencies of these fungal infections were: *H. capsulatum* (n=1; 3,0%), *P. brasiliensis* (n=1; 3,0%), *C. neoformans* (n=25; 75,8%), and *Candida* spp. (n=7; 21,2%). The median values of CD4+ T cells were 176 or less, independently of clinical manifestations.

**Conclusion:** Further studies are required to identify factors contributing to the presence of fungal opportunistic infections in these patients.

**Keywords:** Case studies, acquired immunodeficiency syndrome, mycoses, cryptococcosis, histoplasmosis, candidiasis, paracoccidioidomycosis, Colombia.

## Introducción

En junio de 1981, los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) de los Estados Unidos, informaron en su revista *Morbidity and Mortali-*

*ty Weekly Report* cinco casos de neumonía por *Pneumocystis carinii* diagnosticados en hombres homosexuales jóvenes (edad mediana de 30 años), asociada a infección por citomegalovirus e infección por *Candida* spp. en mucosas, quie-

- 1 Grupo de Virología, Subdirección Red Nacional de Laboratorios, Instituto Nacional de Salud, Bogotá, D.C., Colombia
- 2 Grupo de Virología, Subdirección Red Nacional de Laboratorios, Instituto Nacional de Salud, Bogotá, D.C., Colombia
- 3 Grupo de Parasitología, Subdirección de Investigación, Instituto Nacional de Salud, Bogotá, D.C., Colombia
- 4 Grupo de Nutrición, Subdirección de Investigación, Instituto Nacional de Salud, Bogotá, D.C., Colombia
- 5 Grupo de Microbiología, Subdirección Red Nacional de Laboratorios, Instituto Nacional de Salud, Bogotá, D.C., Colombia

- 6 Grupo de Virología, Subdirección Red Nacional de Laboratorios, Instituto Nacional de Salud, Bogotá, D.C., Colombia
- 7 Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, D.C., Colombia

Recibido: 20/11/2010; Aceptado: 06/08/2011

Correspondencia: Gloria Janneth Rey-Benito, Instituto Nacional de Salud, Avenida Calle 26 N° 51-20, Bloque B, Zona 6, CAN, Bogotá, D.C., Colombia. Teléfono: (571) 220 7700. Dirección electrónica: grey@ins.gov.co

nes habían sido tratados en tres hospitales de Los Ángeles entre octubre de 1980 y mayo de 1981 <sup>(1)</sup>.

Éste fue el primer informe de pacientes con infección asociada a un nuevo retrovirus<sup>(2)</sup>, conocido luego como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), y cuyo efecto deletéreo sobre el sistema inmunológico se considera responsable de la progresión clínica al síndrome de inmunodeficiencia adquirida, o sida, el cual se caracteriza por la presencia de enfermedades oportunistas, incluyendo micosis como candidiasis (orofaríngea, vaginal recurrente, pulmonar o esofágica), coccidiodomicosis, criptococosis, pneumocistosis e histoplasmosis <sup>(3,4)</sup>.

En los países desarrollados, la prevalencia de las infecciones por hongos en pacientes con sida, y que al inicio de la epidemia era de hasta el 80 % según el microorganismo estudiado, ha disminuido de forma importante luego de la introducción de la estrategia de la terapia HAART (*Highly Active Antiretroviral Therapy*), cuyo objetivo es controlar la replicación del VIH, retrasando su efecto inmunosupresor <sup>(5)</sup>. No obstante, las infecciones por hongos asociadas a VIH/sida siguen siendo un problema de salud pública en los países en desarrollo, por diferentes motivos <sup>(5,6)</sup>. Se estima que hubo unos 170.000 (rango, 150.000 a 200.000) casos nuevos y 77.000 (rango, 66.000 a 89.000) muertes asociadas a VIH/sida en América Latina durante el 2008, llegando a unos 2'000.000 de casos prevalentes <sup>(6)</sup>.

Los objetivos de este estudio fueron identificar las micosis oportunistas que afectan a los pacientes con VIH/sida, y describir sus características demográficas, socioeconómicas y los valores de células T CD4+ en el momento del estudio.

## Metodología

Se trató de una serie de casos. Un caso se definió como un paciente, hombre o mujer, de 18 o más años, con antecedente de VIH/sida, quien a

su ingreso al estudio cumplía los siguientes criterios:

- a) estaba asintomático o presentaba alguna sintomatología respiratoria, neurológica, gastrointestinal, dermatológica o sistémica;
- b) se confirmó la presencia de uno o más de los siguientes agentes en las muestras biológicas de base: *Histoplasma capsulatum*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Cryptococcus neoformans* o *Candida* spp. No se hicieron pruebas para el diagnóstico de *Pneumocystis jirovecii* (antes *P. carinii*).

Los casos de esta publicación son parte de un estudio diseñado para determinar el tipo y la frecuencia de las enfermedades oportunistas en pacientes con VIH/sida, que estaban siendo atendidos en hospitales y clínicas localizados en Bogotá o en los departamentos de Norte de Santander, Risaralda y Bolívar.

En este informe se analizan los resultados de los pacientes atendidos en las dos instituciones participantes de Bogotá y que se reclutaron entre octubre de 2007 y mayo de 2010, debido a que a la fecha de análisis para construir este informe no había evidencia de estas micosis en pacientes de otras instituciones.

## Variables

Se analizaron las características demográficas, socioeconómicas y clínicas, incluyendo sexo, edad, nivel socioeconómico, escolaridad, permanencia en los programas para el manejo de VIH, hongo identificado y valores de linfocitos T-CD4.

## Recolección de datos

Los pacientes elegibles eran entrevistados en la institución tratante usando formatos organizados por tema. La información del conteo de células T CD4+ se obtuvo de la historia clínica. De cada paciente se recolectaron muestras biológi-

cas apropiadas para los hongos estudiados, en un periodo que abarcaba desde el día de la captación en el estudio hasta los siete días siguientes (periodo basal), según la situación médica y la disponibilidad personal del paciente.

### **Muestras biológicas y pruebas de laboratorio**

Las muestras biológicas de los pacientes eran recolectadas por el personal de las instituciones participantes vinculado al proyecto y enviadas al Laboratorio de Microbiología de la Subdirección Red Nacional de Laboratorios del Instituto Nacional de Salud para su análisis o control de calidad respectivo.

Para hacer el diagnóstico de criptococosis, se usó el examen directo con tinta china en líquido cefalorraquídeo y cultivo en agar Sabouraud a 28 °C durante un mes (para poderlo informar como negativo). Las cepas de *Cryptococcus* se identificaron por pruebas bioquímicas, como urea, el medio de canavanina-glicina-azul de bromotimol (CGB) para diferenciar las dos especies (*C. gattii* y *C. neoformans*) y nitratos. Se determinó su patrón molecular usando PCR-huella digital <sup>(7)</sup>. Además, se buscó antígeno capsular usando la técnica de aglutinación de partículas de látex en suero o líquido cefalorraquídeo (cuando estaba indicado y era posible hacerlo).

Para el caso de histoplasmosis o de paracoccidiodomicosis, se hicieron pruebas de anticuerpos anti-*H. capsulatum* y anti-*P. brasiliensis* mediante pruebas de inmunodifusión y fijación del complemento para detección de anticuerpos específicos <sup>(8)</sup>. Por su parte, en el diagnóstico de candidiasis se utilizaron las técnicas de urea, formación de clamidosporas y los métodos de tubo germinal para confirmar la especie *C. albicans* y API 20C AUX para las otras especies de *Candida*.

### **Verificación de la información**

Las respuestas incompletas o dudosas encontradas durante el control de calidad de la digitación, fueron verificadas usando como fuente de datos la historia clínica institucional o se enviaron inquietudes escritas a las personas colaboradoras en las instituciones participantes.

### **Análisis estadístico**

Las variables cualitativas se resumieron con proporciones y, las cuantitativas, con medianas, cuartiles y rangos intercuartílicos.

### **Consideraciones éticas**

Este estudio fue aprobado por los comités de investigación y de ética de las instituciones participantes. Los pacientes ingresaron de forma voluntaria al estudio, se diligenció un formato de consentimiento informado y se enfatizó en que si decidía retirarse del estudio en un momento posterior, no habría afectación en la atención médica, ni en los beneficios que le corresponderían por ley. Los datos obtenidos se trataron de manera confidencial. Se respetó la privacidad del paciente y se cumplieron los preceptos de investigación en seres humanos, según la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia.

### **Resultados**

De 336 pacientes con infección por VIH/sida incluidos en el estudio primario, a 33 (9,8 %) se les identificó también una o más de las micosis evaluadas en el periodo basal y aportaron la información analizada en este informe. La mediana de la edad de estos pacientes fue de 33 años (rango intercuartílico, 30 a 42) con datos individuales que variaban entre 23 y 61 años, siendo todos del sexo masculino (10,4 % del total de hombres).

El tiempo desde el diagnóstico de la infección por VIH oscilaba entre un día y 22 años, aun-

que a 50 % de los pacientes (n=16) se les había hecho el diagnóstico durante el año anterior y, al 75 % (n=24), antes de cumplir el tercer año. En un caso no fue posible determinar este lapso por falta de datos. Otras variables demográficas de interés se presentan en la tabla 1.

**Tabla 1.** Características sociodemográficas de los pacientes con VIH e infección oportunista por hongos, Colombia, octubre de 2007 a mayo de 2010

Característica	n	%	Porcentaje acumulado
Escolaridad			
Primaria	3	9,1	9,1
Secundaria	15	45,5	54,6
Técnico	4	12,1	66,7
Universidad	11	33,3	100
Estrato socioeconómico*			
Uno	2	6,2	6,2
Dos	11	34,4	40,6
Tres	15	46,9	87,5
Cuatro	3	9,4	96,9
Cinco	1	3,1	100
Municipio de residencia			
Bogotá	30	90,9	90,9
Madrid (Cundinamarca)	1	3,0	93,9
Zipaquirá (Cundinamarca)	2	6,1	100

\* Basado en la información disponible de 32 pacientes

Luego de excluir a 12 pacientes en quienes el cumplimiento del programa de atención al paciente con VIH/sida se consideró no evaluable por tener menos de tres meses desde el diagnóstico y a un paciente sin esta información, se observó que, de los restantes 20, 7 (35,0 %) se habían retirado temporalmente del programa en algún momento previo a la encuesta basal por diferentes motivos.

La frecuencia de resultados positivos para uno o más de los agentes evaluados fueron *C. neoformans* (n=25; 75,8 %), *Cándida* spp. (n=7; 21,2

%), *H. capsulatum* (n=1; 3,0 %) y *P. brasiliensis* (n=1; 3,0 %). En la tabla 2 se presenta el agente identificado, teniendo en cuenta la mediana del número de las células de CD4 más reciente y la sintomatología al ingreso al estudio.

## Discusión

Las infecciones oportunistas causadas por hongos son de gran impacto clínico en los pacientes con sida y, de hecho, contribuyen a la definición de la gravedad clínica y a una estimación del deterioro del sistema inmunitario. Aquellas causadas por *Candida* spp. y *C. neoformans* son de distribución global, mientras que la histoplasmosis es importante en áreas endémicas y la paracoccidioomicosis se estima de baja prevalencia, incluso en estas zonas (9).

En los casos de este estudio, las micosis más frecuentes fueron criptococosis y candidiasis. Llama la atención que bajo la definición actual de sida, consistente en la presencia de infecciones oportunistas o un conteo de células T CD4+

**Tabla 2.** Identificación del agente específico y valor mediano de células CD4 según la sintomatología al ingreso al estudio, en pacientes con VIH/sida, Colombia, octubre de 2007 a mayo de 2010

Sintomatología	Número de células CD4*	Agente identificado*
Asintomáticos (n=3)	176	<i>Cryptococcus neoformans</i> (3)
Gastrointestinal (n=1)	148	<i>Paracoccidioides brasiliensis</i> (1)
Respiratoria (n=15)	115	<i>Histoplasma capsulatum</i> (1) <i>Cryptococcus neoformans</i> (8) <i>Cándida</i> spp. (7)
Neurológica (n=12)	82	<i>Cryptococcus neoformans</i> (12)
Sistémica (n=2)	26,5	<i>Cryptococcus neoformans</i> (2)

\* Se muestra el valor mediano de células CD4. Para el caso de síndromes respiratorios y neurológicos, se calcula con base en los datos disponibles (11 y 9, respectivamente).

\*\* Los valores entre paréntesis indican el número de pacientes afectados.

menor de 200/μl, incluso los pacientes considerados asintomáticos tenían promedios inferiores a este límite y que la criptococosis se encontró en un rango amplio de promedios de estas células, aunque todos inferiores a 200/μl. Esto es de interés debido a que la meningitis por *Cryptococcus* sp. es reconocida como una de las principales causas de muerte por sida en el mundo y, además, se ha encontrado recientemente que, ante recuentos bajos de células T CD4+, las pruebas de detección antigénica usadas para la tamización usual y previas al inicio del tratamiento antirretroviral, podrían ayudar a identificar pacientes en riesgo de esta complicación y, por lo tanto, también podrían incrementar la expectativa de vida <sup>(10)</sup>.

Los pacientes con infección por VIH/sida asociada a micosis oportunistas incluidos en este estudio fueron hombres jóvenes, lo cual concuerda con lo encontrado por otros autores en Colombia <sup>(11,12)</sup>. En un estudio realizado en una institución médica de Medellín, se identificaron once casos de micosis pulmonar en pacientes con VIH/sida, ocho de los cuales tenían histoplasmosis y los otros tres criptococosis; en su mayoría eran hombres y la edad fue promedio similar a la de los pacientes de nuestro informe <sup>(13)</sup>. Aunque el número de mujeres participantes en las dos instituciones analizadas fue bajo (n=20), se esperaría que, teniendo el resto de condiciones similares, al menos dos de ellas tuvieran diagnóstico de alguno de los hongos evaluados con base en el 10 % de micosis en hombres; sin embargo, ninguna mujer estaba afectada.

Es necesario aclarar que estos datos son representativos sólo de los pacientes informados y, por lo tanto, no se pretende mostrar el comportamiento de estas micosis en otras instituciones aparte de las participantes. Debe tenerse en cuenta que una de las micosis más frecuentes en ellos, como lo es la causada por *P. jiroveci*, no fue evaluada, aunque inicialmente fue con-

siderado un agente de interés, debido a cuestiones técnicas dentro del proyecto inherentes a logística y recursos; por lo tanto, la prevalencia global real de infección por hongos con respecto al total de pacientes incluidos en el estudio base, pudo ser mayor. De hecho, en un estudio mexicano, la infección por *P. jiroveci* fue la enfermedad respiratoria más frecuente de hospitalización de pacientes con VIH/sida <sup>(14)</sup>, aunque en un estudio venezolano las micosis por *C. neoformans* y *C. albicans* fueron identificadas con mayor frecuencia entre los pacientes con compromiso inmunitario <sup>(15)</sup>.

Este artículo se basa en pacientes de un estudio mayor con limitaciones debidas a que la participación de los enfermos era voluntaria por su derecho obvio de rehusarse a participar o a permitir la recolección de las muestras, y además, a que esta muestra pudo no ser adecuada luego de su recolección, lo que llevaría a que posiblemente no estén descritos todos los casos de micosis que debieron ser notificados en este artículo. Una falla adicional es que no se recolectaron las características básicas de los pacientes que se rehusaron a participar y, por lo tanto, no es posible deducir si eran comparables con quienes sí lo hicieron.

Los autores consideran que se necesitan estudios de mayor complejidad para profundizar en el conocimiento de las micosis asociadas con el VIH/sida, que ayuden a evaluar y, de ser necesario, plantear nuevos caminos en la atención y prevención de las infecciones oportunistas en nuestros pacientes.

## Agradecimientos

Los autores expresan su gratitud a cada una de las personas que han estado involucradas en cualquiera de las fases de la realización de este estudio, tanto en el Instituto Nacional de Salud como en cada una de las clínicas, hospitales y

laboratorios de salud pública participantes. Un agradecimiento especial a los pacientes que aceptaron participar en el estudio y nos permitieron tener un mejor conocimiento del comportamiento de estas infecciones. Las entidades Hospital Universitario San Ignacio y Saludcoop, contribuyeron a la realización de este estudio. Este estudio es parte integral de la investigación titulada "Infecciones oportunistas en pacientes infectados con el VIH en cinco ciudades céntricas, Colombia, 2007-2009", que fue financiada por el Instituto Colombiano para el Desarrollo de la Ciencia y la Tecnología Francisco José de Caldas, Colciencias, proyecto 210434319207, contrato 402 del 2006, y por el Instituto Nacional de Salud de Colombia.

## Referencias

- Gottlieb MS, Schanker HM, Fan PT, Saxon A, Weisman JD, Pozalski I. Pneumocystis pneumonia, Los Angeles. MMWR Morb Mortal Wkly Rep.1981;30:1-3.
- Barre-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). Science.1983;220:868-87.
- Castro KG, Ward JW, Slutsker L, Buehler JW, Jaffe HW, Berkelman RL, et al. 1993 Revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. MMWR Morb Mortal Wkly Rep.1992;41(RR-17):1-19.
- Correa AL, Velásquez G. Síndrome de inmunodeficiencia adquirida y virus de inmunodeficiencia humana. En: Vélez HA, Rojas W, Borrero J, Restrepo J, editores. Fundamentos de medicina: enfermedades Infecciosas. Medellín: Corporación para Investigaciones Biológicas; 2006. p. 642-69.
- Warnock DW. Trends in the epidemiology of invasive fungal infections. Jpn J Med Mycol. 2007;48:1-12.
- UNAIDS. AIDS epidemic update, December 2009; 2009. Fecha de consulta: 23 de julio de 2010. Disponible en: [http://data.unaids.org/pub/Report/2009/JC1700\\_Epi\\_Update\\_2009\\_en.pdf](http://data.unaids.org/pub/Report/2009/JC1700_Epi_Update_2009_en.pdf).
- Meyer W, Marszewska K, Amirmostofian M, Igreja RP, Hardtke C, Methling K, et al. Molecular typing of global isolates of *Cryptococcus neoformans* var. *neoformans* by polymerase chain reaction fingerprinting and randomly amplified polymorphic DNA-a pilot study to standardize techniques on which to base a detailed epidemiological survey. Electrophoresis.1999;20:1790-9.
- Centers for Disease Control and Prevention. A guide to the performance of the standardized diagnostic complement fixation method and adaptation to micro test. First edition. Atlanta, Georgia: CDC; 1969.
- Marques SA, Robles AM, Tortorano AM, Tuculet MA, Negroni R, Mendes RP. Mycoses associated with AIDS in the Third World. Med Mycol. 2000;38(Suppl.1):269-79.
- Jarvis JN, Lawn SD, Vogt M, Bangani N, Wood R, Harrison TS. Screening for cryptococcal antigenaemia in patients accessing an antiretroviral treatment program in South Africa. Clin Infect Dis. 2009;48:856-62.
- Lizarazo J, Castro F, De Arco M, Chaves O, Peña Y. Infecciones oportunistas del sistema nervioso central en pacientes con VIH atendidos en el Hospital Universitario Erasmo Meoz, Cúcuta, 1995-2005. Infectio. 2006;10:226-31.
- Ávila G, González G. Algunas manifestaciones neurológicas del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) en pacientes del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva, 2001-2004. Acta Neurol Colomb. 2007;23:90-4.
- Londoño A, Celis D, Luján M, Ramos LF. Micosis pulmonares en pacientes VIH/SIDA. Descripción de 11 casos en el Hospital Pablo Tobón Uribe. Medellín, Colombia. 1995-2001. Revista Colombiana de Neumología. 2001; 13. Fecha de consulta: Noviembre 2010. Disponible en: <http://www.encolombia.com/medicina/neumologia/rev-neum13n3-trabajoslibres7.htm>.
- García MC, Pérez LE, Franco F, Reyes T. Infecciones oportunistas pulmonares en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, 1991-2001. Rev Inst Nal Enf Resp Méx. 2003;16:6-10.
- Jerez LE, Fernández CM, Illnait MT, Perurena MR, Rodríguez I, Martínez G. Diagnóstico micológico en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica. 2010;29:55-58.