

# Micosis sistémicas en pacientes con Sida: descripción y relación del diagnóstico clínico con estudios complementarios

Caldera Ruiz Jocays del Valle<sup>1</sup>, Nava Trina<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Adjunto del Servicio de Enfermedades Infecciosas del Adulto Hospital Universitario de Caracas. <sup>2</sup>Jefe y adjunto del Servicio de Medicina Interna Hospital "Dr. José G. Hernández".

## RESUMEN

Las micosis profundas sistémicas (MPS) en los pacientes con Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (Sida) pueden manifestarse de forma severa y fatal, y se requiere de una alta precisión diagnóstica, para mejorar su sobrevida y pronóstico. **Objetivo:** Describir y analizar la relación entre el diagnóstico clínico de las MPS con los resultados de biopsias y de los estudios micológicos en los pacientes con Sida del Servicio de Infectología del Hospital Universitario de Caracas, entre 2010 al 2015. **Métodos:** Se diseñó un estudio de casos, analítico, retrospectivo, descriptivo, no experimental. Se revisaron 195 historias clínicas y los resultados de biopsias, cultivos, inmunofluorescencia directa (IFD), criptolátex (CL)/Tinta china (TC). El análisis estadístico se realizó con medidas de tendencia central. **Resultados:** La edad media fue de 36,2 años; 65,2 % tenían menos de 5 años de diagnóstico de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH); 68,2 % no tenían tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA); los niveles de linfocitos TCD4 (LTCD4) estaban por debajo de 200 células (cels)/mm<sup>3</sup> (49,2 %) y sus cargas virales mayores de 50 000 copias/mL (33,3 %). Las formas de presentación clínica más frecuentes fueron respiratorio febril con hepatomegalia (64,6 %), los diagnósticos clínicos predominantes fueron neumocistosis (34,9 %), neumocistosis/histoplasmosis (30,8 %) e histoplasmosis

(16,4 %), no pudo establecerse la relación entre los diagnósticos clínicos y los resultados de cultivos/PCR – IFD, CL/TC y de biopsias por no disponer de resultados. **Conclusión:** El diagnóstico clínico más frecuente fue neumocistosis y las comparaciones no se pudieron realizar por fallas en los reportes de paraclínicos imprescindibles.

**Palabras clave:** Sida; Micosis sistémicas; Relación diagnóstica; Diagnóstico clínico; Histopatología; Cultivos.

## SUMMARY

Systemic deep mycoses (PSM) in patients with Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) can manifest severely and fatally, and high diagnostic accuracy is required to improve survival and prognosis. **Objective:** To describe and analyze the relationship between the clinical diagnosis of MPS with the results of biopsies and mycological studies in AIDS patients of the Infectology Service of the University Hospital of Caracas, between 2010 and 2015. **Methods:** A study was designed of cases, analytical, retrospective, descriptive, non-experimental. 195 medical records and the results of biopsies, cultures, direct immunofluorescence (DIF), cryptolates (CL)/Indian ink (CT) were reviewed. Statistical analysis was performed with measures of central tendency. **Results:** The mean age was 36.2 years; 65.2 % had been diagnosed with human immunodeficiency virus (HIV) infection less than 5 years ago; 68.2 % had not received highly active antiretroviral treatment (HAART); the levels of TCD4 lymphocytes (LTCD4) were below 200 cells (cels)/mm<sup>3</sup> (49.2 %) and their viral loads were greater than 50 000 copies/mL (33.3 %). The most frequent forms of clinical presentation were febrile respiratory with hepatomegaly (64.6 %), the predominant clinical diagnoses were pneumocystosis (34.9 %), pneumocystosis/histoplasmosis (30.8 %) and histoplasmosis (16.4 %). The relationship between the clinical diagnoses and the results of cultures/PCR – IFD, LC/CT and biopsies could not be established due to the

DOI: <https://doi.org/10.54868/BVI.2022.33.1.4>

**Responsible:** Dra. Jocays del Valle Caldera Ruiz.

**ORCID<sup>1</sup>:** <https://orcid.org/0000-0003-0709-4006>

Correo electrónico: yokoabreu@gmail.com

Historia del artículo:

Recibido en la forma original: 04-04-2022.

Aceptado: 29-04-2022. Publicado On-line: 31-07-2022.

lack of results. **Conclusions:** The most frequent clinical diagnosis was pneumocystosis and the comparisons could not be made due to failures in the essential paraclinical reports.

**Keywords:** Aids; Systemic fungal infections; Diagnostic relationship; Clinical diagnosis; Histopathology; Crops.

## INTRODUCCIÓN

Las micosis profundas sistémicas (MPS) en los pacientes con Sida se mantienen en el tiempo con una alta morbilidad y formas de presentación severa, por lo que se requiere eficiencia en la orientación del diagnóstico clínico, para poder tomar decisiones adecuadas en cuanto a los estudios a realizar y al tratamiento inicial, en la espera de los reportes de resultados confirmatorios. Estas micosis pueden ser endémicas u oportunistas. Las micosis endémicas (ME) son producidas por hongos dimorfos que son patógenos primarios, tienen áreas geográficas y nichos ecológicos relativamente definidos y las micosis oportunistas (MO) que las provocan hongos ambientales o del microbiota normal del ser humano<sup>1-3</sup>.

Las ME están representadas en Latinoamérica y en nuestro país por histoplasmosis, paracoccidiodomicosis y coccidiodomicosis y entre las MO se encuentran candidiasis, neumocistosis, criptococosis, aspergilosis, zigomicosis y fusariosis<sup>4-9</sup>. Es bien conocida a nivel mundial la relación de algunas MPS con el Sida. Las más frecuentes y mejor caracterizadas son: candidiasis, criptococosis meníngea, histoplasmosis, paracoccidiodomicosis y neumocistosis. En Latinoamérica también adquieren relevancia histoplasmosis y paracoccidiodomicosis, y en Venezuela se describe la histoplasmosis como la MPS predominante en los pacientes con Sida<sup>10-14</sup>.

Las manifestaciones clínicas de las MPS son inespecíficas, por lo que se pueden generar errores diagnósticos y terapéuticos, de allí la importancia de la orientación médica adecuada<sup>7,8,9,15</sup>. Para el diagnóstico de las MPS se requiere: orientación clínica-epidemiológica, toma de muestras representativas y la realización de examen directo, tinciones, cultivos en medios especiales, estudios serológicos e histopatológicos<sup>10-15</sup>. Los pacientes con Sida y MPS pueden tener manifestaciones clínicas variadas y con diferentes grados de severidad, además son similares a las de otras patologías también frecuentes en estos. En el caso de infecciones rápidamente

progresivas y potencialmente fatales, se requiere de diagnósticos clínicos rápidos y acertados, que lleve a decisiones adecuadas tanto desde el punto de vista de metodología diagnóstica como en la terapéutica y una manera de evaluar esa precisión es comparar el diagnóstico clínico con los reportes de cultivos y biopsias<sup>16,17</sup>. Se han realizado investigaciones que determinan el nivel de precisión en el diagnóstico clínico en pacientes con Sida, en otras latitudes y en nuestro país, pero muy pocos con el tratamiento estadístico de rigor para sustentar los resultados obtenidos<sup>17-23</sup>.

La infección por VIH se mantiene con una importante morbimortalidad y una extensión mundial. En la actualidad permanece como una de las principales causas infecciosas de muerte en los adultos y como un problema de salud pública<sup>8,24-26</sup>. Desde el inicio de la pandemia por VIH en el año 1981, las micosis han mantenido estrecha vinculación con esta enfermedad, incluso los primeros casos descritos se presentaron con MPS y desde el año 1993 fueron establecidas como enfermedades definitorias de Sida. Esta relación se tradujo en un aumento de las MPS, en la medida que se desarrolló la pandemia. En los países desarrollados, la prevalencia de estas infecciones en pacientes con Sida al inicio de la epidemia era de hasta el 80 %, sin embargo, ha disminuido de forma importante luego del advenimiento y los avances logrados en el TARGA. No obstante, las infecciones por hongos asociadas al Sida siguen siendo un problema de salud pública en los países en desarrollo<sup>4, 6-9,12-16,27-31</sup>.

A pesar de los avances diagnósticos y terapéuticos, estas micosis persisten con una alta morbilidad y presentaciones severas con alto riesgo de muerte, sobre todo en los pacientes con deterioro importante del sistema inmune, por lo que se requiere de una alta precisión diagnóstica y un tratamiento oportuno, para evitar complicaciones fatales<sup>14-17,28,32-36</sup>. La forma de presentación de estas enfermedades depende del grado de inmunodepresión, uso de TARGA, profilaxis para infecciones oportunistas (IO), factores demográficos y geográficos<sup>12,28,29,32,33,37-44</sup>. Entre las causas de muerte asociadas a estas manifestaciones clínicas severas se encuentran la insuficiencia respiratoria producto de neumopatías de causa variable e incluso mixta, meningoencefalitis y la falla multiorgánica (FMO)<sup>17,29,32,33,36,37</sup>. Existen otras patologías con clínica similar (tuberculosis y neoplasias, entre otras), que también son frecuentes en estos pacientes, además de combinaciones de estas enfermedades, por lo que los diagnósticos diferenciales se mantienen como un reto<sup>28,29,34,38-40</sup>.

En cuanto al diagnóstico de las micosis, es imprescindible considerar los aspectos clínico-epidemiológicos, para establecer una adecuada orientación médica desde el inicio de la evaluación de los pacientes, ya que las manifestaciones clínicas son inespecíficas y en muchas ocasiones no se piensa en MPS. En el caso de los pacientes con infección VIH debemos establecer el estatus de la enfermedad y los criterios de severidad de la patología fúngica, para realizar las acciones necesarias que permitan optimizar el diagnóstico y el tratamiento<sup>6,10-15,32,33,35-47</sup>. El estudio histopatológico es una herramienta útil para la orientación diagnóstica de múltiples patologías, y en las micosis permite evaluar el tipo de respuesta celular y aspectos patogénicos de los microorganismos, además la visualización de las estructuras fúngicas constituye un aporte relevante en el diagnóstico precoz, en la espera de los resultados de los estudios micológicos convencionales<sup>16,20,36,44</sup>. Los estudios micológicos se mantienen como base para establecer el diagnóstico de certeza y la realización del cultivo en la mayoría de los casos es fundamental y constituye la prueba de oro<sup>10-15,44,45,48-51</sup>. El tiempo de espera para el reporte de las pruebas histopatológicas y de cultivos suelen ser de días a semanas, de allí la relevancia de la orientación diagnóstica clínica y su correlación con estos exámenes, para asegurar el éxito terapéutico<sup>20,44-58</sup>.

Pese a los avances en el diagnóstico y el tratamiento, en nuestros hospitales se atienden un alto número de pacientes con Sida con franco deterioro inmunológico, gravemente enfermos y con múltiples complicaciones, a los que muchas veces no se le pueden realizar las pruebas micológicas esenciales por falta de recursos, por lo que se indica frecuentemente tratamiento empírico.

En este estudio se describen cuáles son los diagnósticos y las formas de presentación clínica de las MPS más frecuentes en los pacientes con Sida en nuestro medio, las estrategias diagnósticas utilizadas y si hubo relación entre la clínica y los exámenes complementarios practicados para la identificación de los patógenos. El análisis de otras patologías no se planteó, aunque pueden describirse las asociaciones con estas. Ante la diversidad de otras enfermedades con similar expresión clínica y la posibilidad de la coexistencia de más de una de ellas, surge la necesidad de realizar estudios que permitan un acercamiento a la exactitud del diagnóstico etiológico para establecer el tratamiento adecuado y oportuno.

## METODOLOGÍA

Es un estudio de casos, analítico, retrospectivo, no experimental, descriptivo, de revisión de historias clínicas y de los resultados de biopsias y estudios micológicos, en el cual se realizó un análisis de las MPS y la relación entre los diagnósticos clínico, histopatológico y micológico, de los pacientes con Sida del Servicio de Infectología del Hospital Universitario de Caracas (HUC), entre el 2010 y el 2015. La población estuvo representada por todas las historias codificadas al ingreso con diagnóstico de Sida y MPS hospitalizados en el Servicio de Infectología del HUC entre los años descritos y la muestra fue no probabilística de selección intencional. Se incluyeron las historias de pacientes mayores de 13 años con diagnóstico presuntivo de MPS, reporte de anatomía patológica y/o estudio micológico realizado. Se excluyeron las historias sin reporte microbiológico. Para la recolección de datos, se elaboró un formato que incluía: identificación del paciente, características demográficas, epidemiológicas, clínicas y paraclínicas, fecha de ingreso y egreso, diagnóstico de ingreso y egreso, diagnóstico micológico e histopatológico, desenlace o evolución. Se revisaron las historias clínicas de los pacientes con Sida que tenían diagnósticos de ingreso: histoplasmosis, candidiasis, paracoccidiodomicosis, coccidiodomicosis, criptococosis, neumocistosis, aspergilosis, zigomicosis, fusariosis; además de los reportes de biopsias en los sistemas automatizados del Instituto de Anatomía Patológica de la Universidad Central de Venezuela (IAP-UCV) y la revisión de estudios y cultivos micológicos en los archivos del Laboratorio de Micología del HUC y/o del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel" (INHRR). Estos datos fueron trasladados al programa Excel para realizar el análisis estadístico, que fue descriptivo por medidas de tendencia central: frecuencia, porcentajes, media, mediana, moda, rango, valores mínimo y máximo. Se utilizó el programa SPSS versión 22 para Windows. Las limitaciones se relacionaron a problemas de la búsqueda de las historias por parte del Servicio de Historias Médicas, ya que en muchos casos estas no estaban disponibles, sobre todo las de los pacientes fallecidos; además hubo fallas en los reportes de resultados microbiológicos y de otros datos que dificultaron la información. Este trabajo se realizó de forma retrospectiva y se cumplieron todos los aspectos de la bioética médica.

## RESULTADOS

Se obtuvo un total de 358 historias codificadas con diagnóstico de MPS y Sida, de las cuales fueron encontradas 180, se excluyeron 10 por no tener ningún estudio microbiológico realizado y se agregaron 25 reingresos, para tener una muestra de 195.

La edad media fue  $36,2 \pm 11,95$  DS, con una mediana de 35 y un rango que va desde los 18 y hasta 65 años. El género predominante fue el masculino con 137 casos (70,3 %). La mayoría pertenecían al Distrito Capital (DC) 101 (51,80 %), seguido del estado Miranda con 72 (36,92 %), Vargas 14 (7,18 %), Carabobo 2 (1,03 %) y sin procedencia 2 (1,03 %) (Tabla 1).

Tabla 1. Características demográficas en historias clínicas con diagnóstico de micosis profunda sistémica. Hospital Universitario de Caracas.

Variable	Frecuencia	Porcentaje
<b>Edad</b>	36,2 + 11,95 DS	
<b>Sexo</b>		
Masculino	137	70,3
Femenino	58	29,7
<b>Estado</b>		
Distrito Capital	101	51,80
Miranda	72	36,92
La Guaira	14	7,18
Carabobo	2	1,03
Aragua	1	0,51
Sucre	1	0,51
Trujillo	1	0,51
Lara	1	0,51
No descrito	2	1,03
<b>Total</b>	195	100,00

Fuente: Fuente: Historias clínicas HUC.

Con respecto al tiempo con el diagnóstico de VIH, 59 pacientes (30,26 %) tenían menos de 1 año, la mayoría de ellos 68 (34,87 %) tenían entre 1 y 5 años, 45 (23,08 %) entre 6 y 10 años y 23 (11,79 %) más de 10 años. El promedio de años del diagnóstico de VIH fue de 4,2, con una mediana de 3 y un tiempo máximo 23 años.

En cuanto al TARGA, 133 pacientes (68,21 %) no tenían tratamiento, de los cuales 73 (54,89 %) nunca lo habían recibido y 60 (45,11 %) lo habían abandonado. De los 62 pacientes que cumplían tratamiento, 19 (30,65 %) lo tomaban en forma irregular.

Las formas de presentación clínica fueron: respiratorias en 143 casos (73,33 %), fiebre

prolongada (FP) 27 (13,85 %), síndromes neurológicos 20 (10,26 %), síndrome febril agudo 3 (1,54 %), disfagia 1 (0,51 %) y muguet como clínica principal de ingreso 1 (0,51 %). En la clínica secundaria asociada y no referida en los problemas de ingreso, pero descritas posteriormente en la historia, predominó el muguet en 96 casos (49,23 %) y 33 de estos pacientes tenían disfagia.

Del total de los pacientes, 122 (62,56 %) tenían combinaciones de estas formas clínicas de presentación, siendo las más frecuentes los síndromes respiratorios con hepatomegalia y adenomegalias en 29 casos (14,87 %), seguido de la combinación con hepatomegalia y esplenomegalia 22 (11,28 %), lesiones en piel con 10 (5,13 %), además con FP 5 (2,56 %) y con síndromes neurológicos en 4 (2,05 %). En menor frecuencia se observó muguet con disfagia como clínica principal de ingreso con 3 casos (1,54 %), además de combinaciones de síndrome respiratorio con adenomegalias y lesiones en piel, con hepatomegalia y lesiones en piel, con hepatomegalia, esplenomegalia, adenomegalias y lesiones en piel con 2 casos cada uno (1,03 %) y otros 43 tenían variadas combinaciones con 1 caso cada uno.

En cuanto a los niveles de linfocitos TCD4 oscilaron entre 1 y 811 células x mm<sup>3</sup> (cels/mm<sup>3</sup>), con una media de  $63,2 \pm 99,4$  DS cels/mm<sup>3</sup>. El 49,23 % tenían inmunosupresión severa por debajo de 200 cels/mm<sup>3</sup>. En relación con la carga viral no se reportaron los valores en 95 casos (48,72 %) y sólo estuvieron indetectables 11 pacientes (5,64 %) (Tabla 2).

Tabla 2. Distribución de los pacientes por el contejo de Linfocitos TCD4 cels/mm<sup>3</sup> y Carga viral VIH cp/mm<sup>3</sup>.

Variable	Frecuencia	Porcentaje
<b>Linfocitos TCD4 cels/mm<sup>3</sup></b>		
Valor no reportado	80	41,02
Menos de 100	77	39,49
Entre 100 y 200	19	9,74
Entre 201 y 500	16	8,21
Mayor de 500	3	1,54
<b>Carga Viral VIH cp/mm<sup>3</sup></b>		
Valor no reportado	95	48,72
Menos de 1 000	11	5,64
Entre 1 001 y 50 000	24	12,31
Entre 50 001 y 100 000	8	4,10
Mayor de 100 000	57	29,23
<b>Total</b>	195	100,0

Fuente: historias clínicas HUC.

Abreviaturas: LTCD4: linfocitos TD4; CV VIH: carga viral del Virus de inmunodeficiencia; cels: células, cp: copias.

Al evaluar los reportes de biopsias (Bx), encontramos que se procesaron 86 Bx de médula ósea, 8 de ganglio, 6 de pleura y 3 transbronquiales. En las biopsias de médula ósea, a 71 se les practicó la coloración de Gomori Grocott y de estas 9 (12,67 %) fueron positivas para *Histoplasma capsulatum*; el cultivo para hongos se realizó en 81 casos de los cuales 17 (20,99 %) fueron positivos para *H. capsulatum* y 4 (4,94 %) para *Candida spp.* (Tabla 3). Adicionalmente, se practicó la coloración de ZN en 60 de estos casos y el cultivo para BK en 3 casos y fueron negativos. En las Bx de ganglio solo se reportaron 4 con coloraciones y 2 fueron positivas para *H. capsulatum*. En ninguno de los casos de Bx de pleura ni de las transbronquiales se realizaron coloraciones especiales ni cultivos para hongos.

Tabla 3. Distribución de los resultados de las coloraciones y cultivo de médula ósea.

Variable	Frecuencia	Porcentaje
<b>Coloraciones médula ósea</b>		
No se realizaron	124	63,6
Negativos	62	31,8
<i>H. capsulatum</i>	9	4,6
<b>Cultivos médula ósea</b>		
No se realizaron	114	58,5
Negativos	60	30,8
<i>H. capsulatum</i>	17	8,7
<i>Candida spp</i>	4	2,0
<b>Total</b>	195	100,0

Fuente: Historias clínicas HUC; reportes del IAP-UCV y del INHRR.

La recolección del esputo fue realizada en 111 casos, de los cuales fueron reportados 5 (38,5 %) PCR e IFD positivos para *Pneumocystis jirovecii* (*P. jirovecii*). Los hemocultivos para hongos se realizaron en 33 (16,9 %) casos, entre ellos 9 (27,3 %) positivos: 3 (33,3 %) para *Cryptococcus spp.*, 4 (44,4 %) para *Candida spp.* y 2 (22,2 %) para *H. capsulatum* (Tabla 4).

Al Líquido Cefalorraquídeo (LCR) se le realizaron cultivos para hongos en 49 pacientes (25,12 %), de estos fueron positivos 11 (22,44 %), 10 para especies del género *Cryptococcus* y uno (01) para *H. capsulatum*. La Tinta china fue practicada en 52 (26,67 %) y fue positiva en 12 (23,08 %) de ellos y el Criptolátex en 50 (25,64 %) casos y positivo en 12 (24 %). Los otros líquidos

Tabla 4. Distribución de los reportes de resultados de estudios micológicos de esputo y sangre.

Variable	Frecuencia	Porcentaje
<b>Estudios del esputo</b>		
No realizado	84	43,08
PCR, IFD <i>P. jirovecii</i> positivo	5	2,56
PCR, IFD <i>P. jirovecii</i> negativo	8	4,10
Positivo <i>Candida albicans</i>	4	2,05
ZN, BK positivo	6	3,08
Positivo para bacterias	4	2,05
Negativo para hongos	14	7,18
Negativo para bacterias y BK	70	35,9
<b>Hemocultivos</b>		
No realizado	102	52,31
Negativo para bacterias	50	25,64
Negativo hongos y bacterias	24	12,31
<i>Cryptococcus spp</i> positivo	3	1,53
<i>Candida spp</i> positivo	4	2,05
<i>H. capsulatum</i> positivo	2	1,03
Positivo para bacterias	10	5,13
<b>Total</b>	195	100,00

Fuente: Historias clínicas HUC; reportes del INHRR.

Abreviaturas: PCR: reacción de cadena de polimerasa; IFD Pjc inmunofluorescencia directa *Pneumocystis jirovecii*; ZN: Ziehl Neelsen; BK: bacilo de Koch.

procesados fueron: pleural en 2 (1,04 %) para coloraciones y 3 (1,54 %) para cultivos reportados negativos y lavado broncoalveolar (LBA) 8 (4,10 %) para coloraciones y cultivos con 1 de ellos positivo para *Candida spp.*

El Dx de ingreso más frecuente fue neumocistosis en 134 casos (68,72 %), seguido de histoplasmosis 85 (43,59 %), criptococosis 21 (10,77 %) y paracoccidioidomicosis 3 (1,54 %). Los Dxs diferenciales predominantes fueron tuberculosis (TBC) 113 (57,95 %), neumonía adquirida en la comunidad (NAC) 24 (12,31 %), toxoplasmosis 8 (4,1 %), citomegalovirus (CMV) 5 (2,56 %) y neurolúes 1 (0,5 %). La candidiasis como Dx de ingreso primario se encontró en 8 (4,1 %) casos.

Para analizar la relación entre el Dx clínico con los reportes de las biopsias y los cultivos-PCR/IFD-CL/TC, se tomaron en cuenta todos los Dxs de MPS y se encontró que los más frecuentes fueron neumocistosis con 68 (34,9 %), neumocistosis vs histoplasmosis 60 (30,8 %) e histoplasmosis 32 (16,4 %), criptococosis con 16 (8,2 %) y combinaciones en menor frecuencia.

Los Dxs realizados por cultivos-PCR/IFD-CL/TC e histopatología fueron principalmente histoplasmosis para las dos secciones, seguido de criptococosis, candidiasis y neumocistosis en la sección cultivos-PCR o IFD-CL o TC (Tabla 5).

Tabla 5. Distribución de los diagnósticos por cultivos, PCR o IFD, CL o TC y Biopsias

Variable	Frecuencia	Porcentaje
<b>Dx por cultivos PCR/IFD, CL/TC</b>		
No realizado	71	36,41
Negativo	74	37,95
Histoplasmosis	18	9,23
Criptococosis	15	7,69
Candidiasis	7	3,60
Neumocistosis	5	2,56
TBC	5	2,56
<b>Dx por Histopatología</b>		
No realizado	123	63,1
Negativo	61	31,3
Histoplasmosis	11	5,6
<b>Total</b>	<b>195</b>	<b>100,0</b>

Fuente: Historias clínicas HUC; reportes del IAP-UCV y del INHRR.

Abreviaturas: PCR/IFD: reacción de cadena de polimerasa/inmunofluorescencia directa-CL/TC: criptolátex/tinta china; TBC: tuberculosis.

Al comparar el Dx clínico de MPS con el Dx por cultivos, PCR/IFD, TCL/TC, no hubo relación entre los Dxs en 60 casos (30,8 %), sí la hubo en 41 casos (21 %) y no se pudo realizar la comparación por no tener el estudio diagnóstico correspondiente en 94 (48,2 %). No se encontró relación entre el Dx clínico y el Dx por biopsias en 44 casos (22,56 %) y no se pudo realizar la comparación en 142 (72,82 %) (Tabla 6).

Tabla 6. Distribución del análisis de relación diagnóstica.

Variable	Frecuencia	Porcentaje
<b>Relación Dxs clínicos con Dxs por cultivos, PCR/IFD, CL/TC</b>		
No aplica	94	48,2
Hay relación	41	21,0
No hay relación	60	30,8
<b>Relación Dxs clínicos con Dxs por histopatología</b>		
No aplica	142	72,8
Hay relación	9	4,6
No hay relación	44	22,6
<b>Total</b>	<b>195</b>	<b>100,0</b>

Fuente: Historias clínicas HUC; reportes del IAP-UCV y del INHRR.

Abreviaturas: PCR/IFD: reacción de cadena de polimerasa/inmunofluorescencia directa-CL/TC: criptolátex/tinta china; HP: histopatología.

## DISCUSIÓN

El Sida se mantiene como un problema importante de salud pública a nivel mundial y como una de las pandemias más impactantes de la historia<sup>8,12,24</sup>.

Las MPS en los pacientes con Sida persisten como enfermedades frecuentes, potencialmente fatales, con dificultades para el diagnóstico clínico por la variedad de formas de presentación y lo inespecífico de sus signos y síntomas, además en la actualidad del país se le asocian las limitaciones para el diagnóstico micológico en vista de las restricciones en recursos de nuestros centros de salud<sup>16,17</sup>. Estas dificultades producen un retraso terapéutico que genera complicaciones y mayores costos en salud, por lo que se requiere mejorar y optimizar la orientación diagnóstica clínica y paraclínica, lo cual se logra evaluando periódicamente ese rendimiento y una forma de hacerlo es con los estudios donde se comparen los diagnósticos clínicos con los resultados definitivos de los estudios micológicos y los estudios histopatológicos<sup>16,17</sup>.

La mayor afectación del sexo masculino y el promedio de edad, es similar a lo reportado en la literatura<sup>1,3,4</sup>.

La procedencia de los pacientes es variada en vista de tratarse de un centro de referencia de enfermedades infecciosas y que predomine el DC está relacionado con la ubicación geográfica del hospital. Los Grupos de Trabajo en Micología describen una mayor frecuencia de algunas micosis en algunos estados, como lo es paracoccidioidomicosis en el Estado Carabobo, histoplasmosis en Falcón y DC, criptococosis en Zulia y coccidioidomicosis en Falcón<sup>5</sup>.

El 30 % de los pacientes evaluados presentaron otras infecciones ya diagnosticadas al ingreso, algunas de ellas MPS, es decir hubo coexistencia de infecciones, lo que es común en estos pacientes inmunocomprometidos<sup>31,32,34-45</sup>.

Las formas clínicas de las MPS en estos pacientes son variadas e inespecíficas y dependen del grado de inmunosupresión. En este estudio se apreció que la afectación pulmonar fue predominante y de estas, la respiratoria febril aguda o subaguda en combinaciones variadas con la afectación de otros órganos o sistemas que implica compromiso multiorgánico relacionado con el riesgo de muerte ampliamente descrito en la literatura<sup>13,15,31-34,36-51</sup>.

El mayor porcentaje de pacientes no tenían TARGA o lo tomaban de forma irregular, además de contajes bajos de linfocitos TCD4 y altas cargas, lo que se relaciona con progreso de la

enfermedad, deterioro inmunológico, una mayor predisposición a las infecciones y neoplasias oportunistas y formas de presentación clínica más severas<sup>23,28-30,32-36,42,57-59</sup>.

Los diagnósticos diferenciales predominantes fueron la TBC y la NAC en los casos de afectación pulmonar; toxoplasmosis y neurolúes en el caso de afectación del SNC, donde se mantienen como fuertes propuestas diagnósticas a descartar.

En cuanto al diagnóstico clínico de ingreso, el más frecuente fue neumocistosis, lo que es similar a lo descrito mundialmente para este tipo de pacientes, sin tomar en cuenta la candidiasis. La histoplasmosis ocupó el segundo lugar, a diferencia de lo descrito para Venezuela por los diferentes investigadores<sup>8,12,15,17,28,31-33,42</sup>. La candidiasis como diagnóstico de ingreso fue poco frecuente, pero como diagnóstico asociado al ingreso se encontró en el 50,8 % de los pacientes, manteniendo su predominio como se describe en la literatura mundial<sup>28,30,32</sup>.

La histopatología constituye una herramienta para el diagnóstico de las MPS y para realizar los diagnósticos diferenciales, logrando en la mayoría de los casos la determinación precisa de la etiología fúngica y la respuesta tisular. Aunque en nuestro país esta efectividad se ve reducida por los largos tiempos de espera para los resultados y la no disponibilidad de las coloraciones especiales<sup>57,58</sup>. En este estudio se apreció una baja utilización de este recurso diagnóstico, observándose una mayor solicitud en muestras de médula ósea (44 %), que tiene un alto rendimiento para *H. capsulatum*, apreciándose porcentajes de positividad de 12,7 % para las coloraciones y 21 % para el cultivo. Además, se observó una subutilización de las coloraciones especiales y de los cultivos, que son importantes complementos diagnósticos<sup>13-15,41,44,45,48,49,51-58</sup>.

En lo relacionado al compromiso pulmonar o pleural por *H. capsulatum*, juega un papel importante la biopsia transbronquial, donde el estudio histopatológico con coloraciones especiales para hongos tiene una sensibilidad comparable con el cultivo, a diferencia del bajo rendimiento diagnóstico del lavado broncoalveolar (LBA) y del líquido pleural<sup>17,20</sup>.

El esputo fue la muestra clínica más utilizada para los estudios microbiológicos, aunque fue más empleada para el Dx de TBC que para las micosis. El mayor rendimiento se apreció en el Dx de neumocistosis por los métodos de inmunofluorescencia y PCR, que en este estudio se realizó en 13 pacientes, resultando 5 positivos<sup>44,53</sup>.

Los hemocultivos tienen mayor rendimiento diagnóstico para las levaduras, resultando positivo para *Cryptococcus spp* en 4 casos de 9 y para *Candida spp* en 2 casos. Para el caso de *H. capsulatum* deben emplearse técnicas de lisis centrifugación para optimizar su utilidad, por tratarse de hongos intracelulares<sup>44-48,51-56</sup>.

En la neuroinfección asociada al VIH, el estudio del LCR es fundamental y altamente efectivo para el despistaje de criptococosis, tanto por el crecimiento rápido en los cultivos, como por la gran utilidad de las pruebas de látex y la TC. Se encontraron porcentajes de positividad de 24 % para el criptolátex; 23,1 % para la tinta china y 22,3 % para el cultivo. Los otros líquidos orgánicos fueron utilizados muy poco y un LBA fue reportado positivo para *Candida spp* que debe ser cuidadosamente interpretado<sup>44,48,55,56</sup>.

La confirmación diagnóstica por cultivos, PCR/IFD y CL/TC, ubica a la histoplasmosis en el primer lugar de frecuencia, seguido de criptococosis, lo que debe estar asociado con las limitaciones en los recursos para el estudio de la neumocistosis, en vista de tratarse de un hongo no cultivable y por requerirse de muestras más profundas y por ende de procedimientos invasivos. El diagnóstico por histopatología fue sólo positivo para la histoplasmosis, debido al mayor procesamiento de biopsias de médula ósea y la afinidad de este hongo por dicho tejido<sup>8,17,28</sup>.

No se logró realizar el análisis estadístico de la relación entre los diagnósticos clínicos, por cultivos-PCR/IFD-CL/TC y por histopatología, asociado con el escaso número de cultivos y biopsias realizadas; además del importante porcentaje de reportes negativos. En los casos en los que se pudo comparar se apreció que predominó que no hubo relación entre el diagnóstico clínico y los estudios planteados. Esto pudiera compararse con los pocos estudios encontrados, donde se reportan discrepancias entre la sospecha diagnóstica y los hallazgos de autopsias<sup>23,58,59</sup>.

Llama la atención que a 71 pacientes no se les realizaron estudios de cultivos-PCR/IFD-CL/TC y a 123 no se les realizó estudios histopatológicos, lo que limita la interpretación de los resultados. Por otro lado, a prácticamente la mitad de los pacientes del estudio (74), no se les realizó algún método diagnóstico micológico para descartar. Los hallazgos revelan que existe orientación clínica hacia las MPS al momento del ingreso, sin embargo, es necesario afinar criterios que permitan realizar diagnósticos de certeza y limitar las polimedicaciones innecesarias en algunos casos.

## CONCLUSIONES

Las MPS se mantienen como causas frecuentes de ingreso en los pacientes con Sida. Las manifestaciones clínicas de estas enfermedades oportunistas en dichos pacientes son variadas e inespecíficas y requieren de diagnósticos precisos. Se mantienen limitaciones en la utilización de los recursos para el descarte de micosis, sobre todo en el caso de neumocistosis. Los métodos histopatológicos están subutilizados en este centro. La mayoría de las comparaciones diagnósticas no se pudieron realizar por fallas en los reportes o estudios imprescindibles no ejecutados, lo que se puede corresponder con la administración de tratamiento empírico. La falla en la realización de estudios diagnósticos ante la sospecha clínica, aumenta la posibilidad de errores terapéuticos y pueden llevar a un paciente a tratamientos y toxicidad innecesaria, adicionalmente limita la realización de estudios de investigación.

## RECOMENDACIONES

Realizar estudios prospectivos y optimizar la información en las historias, documento imprescindible para la investigación clínica.

Debe insistirse en el diagnóstico de certeza, aun cuando se inicie un tratamiento empírico en los casos graves y deben diseñarse estrategias para tomar muestras clínicas en los tiempos adecuados para lograr el diagnóstico etiológico.

Insistir en la educación médica continua y actualización en este tipo de patologías tan frecuentes en la práctica diaria de nuestro país y la utilización de los recursos para su diagnóstico.

## CONFLICTOS DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

## CONTRIBUCIONES DE AUTOR

Los autores concibieron, diseñaron y recolectaron los datos de este manuscrito, además, lo redactaron, analizaron e interpretaron. Todos los autores revisaron y aprobaron la versión final.

## DECLARACIÓN DE DISPONIBILIDAD DE DATOS

Los datos que respaldan los hallazgos de este estudio están disponibles bajo petición razonable a los autores responsables o principales.

## REFERENCIAS

- Lockhart S, Toda M, Benedict K, Caceres D, Litvintseva A. Endemic and other dimorphic mycoses in the Americas. *J Fungi*. 2021;7(2):151.
- Firacative C. Invasive fungal disease in humans: Are we aware of the real impact?. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2020;115(9):1-9.
- Ashraf N, Kubat RC, Poplin V, Adenis AA, Denning DW, Wright L, et al. Re-drawing the Maps for Endemic Mycoses. *Mycopathologia* 2020,185(5):843-865.
- Caceres DH, Adenis A, de Souza JVB, Gomez BL, Cruz KS, Pasqualotto AC, et al. The Manaus Declaration: Current situation of histoplasmosis in the Americas, Report of the II Regional Meeting of the International Histoplasmosis Advocacy Group. *Curr Fungal Infect Rep*. 2019;13(4):244-249.
- Martínez Méndez D, Hernández Valles R, Alvarado P, Mendoza M. Las micosis en Venezuela: casuística de los Grupos de Trabajo en Micología (1984-2010). *Rev Iberoam Micol*. 2013;30(1):39-46.
- Cermeño JR, Marcano A, Sandoval M. Infecciones fúngicas en pacientes infectados por VIH en el Complejo Hospitalario Universitario "Ruiz y Páez". *Bol Venez Infectol*. 2016;27(2):91-99.
- Vásquez Y, Benítez M, Llaraza J, Moy F. Infecciones oportunistas en el paciente adulto con infección por VIH/ Sida. *Bol Venez Infectol*. 2021;32(2):117-126.
- Kaplan JE, Benson C, Holmes KH, Brooks JT, Pau A, Masur H. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in adults and adolescents with HIV recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep*. 2009;58(RR-4):1-207; quiz CE1-4.
- Limper AH, Adenis A, Le T, Harrison TS. Fungal infections in HIV/AIDS. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(11):e334-e43.
- Falci DR, Pasqualotto AC. Clinical mycology in Latin America and the Caribbean: A snapshot of diagnostic and therapeutic capabilities. *Mycoses*. 2019;62(4):368-373. doi: 10.1111/myc.12890
- Schelenz S, Barnes RA, Barton RC, Cleverley JR, Lucas SB, Kibbler CC, et al. British Society for Medical Mycology best practice recommendations for the diagnosis of serious fungal diseases. *Lancet Infect Dis*. 2015;15(4):461-474.
- Castro-Jiménez MÁ, Rey-Benito GJ, Duque-Beltrán S, Pinilla-Guevara CA, Bello-Pieruccini S, Agudelo-Mahecha CM, et al. Diagnóstico de micosis oportunistas en pacientes con VIH/Sida: un estudio de casos en Colombia. *Infectio*. 2011;15(2):92-97.
- Chindamporn A, Chakrabarti A, Li R, Sun P-L, Tan B-H, Chua M, et al. Survey of laboratory practices for diagnosis of fungal infection in seven Asian countries: an Asia Fungal Working Group (AFWG) initiative. *Med Mycol*. 2018;56(4):416-425.
- Adenis AA, Valdes A, Cropet C, McCotter OZ, Derado G, Couppie P, et al. Burden of HIV-associated histoplasmosis compared with tuberculosis in Latin America: a modelling study. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(10):1150-1159.
- Jerez L, Fernández C, Inait M, Perurena M, Rodríguez I, Martínez G. Diagnóstico micológico en pacientes infectados por el Virus de Inmunodeficiencia Humana. *Arch Venezol Farmac Terapeut*. 2010;29(2):32-35.



16. Sirait SP, Bramono K, Hermanto N. Correlation of CD4 counts with clinical and histopathological findings in disseminated histoplasmosis: A 10-year retrospective study. *Int J Dermatol.* 2017;56(9):926-931.
17. Falci DR, Monteiro AA, Braz Caurio CF, Magalhães TCO, Xavier MO, Basso RP, et al. Histoplasmosis, an underdiagnosed disease affecting people living with HIV/AIDS in Brazil: Results of a multicenter prospective cohort study using both classical mycology tests and histoplasma urine antigen detection. *Open Forum Infect Dis.* 2019;6(4):ofz073.
18. Roulson J, Benbow EW, Hasleton PS. Discrepancies between clinical and autopsy diagnosis and the value of post mortem histology; a meta-analysis and review. *Histopathology.* 2005;47(6):551-559.
19. Shojania KG, Burton EC, Mc Donald KM, Golman L. Changes in rates of autopsy-detected diagnosis errors over time: A systematic review. *JAMA.* 2003;289(21):2849-2856.
20. Weydert JA, Van Natta TL, DeYoung BR. Comparison of fungal culture versus surgical pathology examination in the detection of Histoplasma in surgically excised pulmonary granulomas. *Arch Pathol Lab Med.* 2007;131(5):780-783.
21. Kirch W, Schaffii C. Misdiagnosis at university hospital in 4 medical eras report on 400 cases. *Medicine.* 1996;75(1):29-40.
22. Sarode VR, Datta BN, Banerjee AK, Banerjee CK, Joshi K, Bhusnurmath B, et al. Autopsy findings and clinical diagnoses: Review of 1 000 cases. *Hum Pathol.* 1993;24(2):194-198.
23. García Castillo C, Pérez Barahona M, Botana JL, Simonovis N, Montes de Oca I. Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida: Discrepancia entre los diagnósticos clínicos de sus complicaciones y los hallazgos de autopsia. *Med Intern.* 1999;15(1):21-33.
24. Tobón J, Toro A. Estudio del paciente con infección por VIH. *Med Lab.* 2008;14(1-2):11-42.
25. Delgado R. Características virológicas del VIH. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011;29(1):58-65.
26. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). Data 2019. Geneva: UNAIDS; 2019. Available from: <https://www.unaids.org/en/resources/documents/2019/2019-UNAIDS-data>. [citado 30 Feb 2020].
27. González A, Tobón M. Infecciones micóticas oportunistas en pacientes con VIH/SIDA. *Infectio.* 2006;10(4):279-288.
28. Bao Z, Rong X, Cheng Q, Zhou M, Gong Q, Shi G, et al. Clinical and microbiological characteristics of community-acquired pneumonia in human immunodeficiency virus-infected patients: A retrospective analysis of 79 HIV/AIDS patients. *Clin Respir J.* 2014;8(3):255-261.
29. Donnelly JP, Chen SC, Kauffman CA, Steinbach WJ, Baddley JW, Verweij PE, et al. Revision and update of the consensus definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Clin Infect Dis.* 2020;71(6):1367-1376.
30. Reviákina V, Panizo M, Dolande M, Selgrad S. Diagnóstico inmunológico de las micosis sistémicas durante cinco años 2002-2006. *Rev Soc Venez Microbiol.* 2007;27:112-119.
31. Angdembe MR, Rai A, Bam K, Pandey SR. Predictors of mortality in adult people living with HIV on antiretroviral therapy in Nepal: A retrospective cohort study, 2004-2013. *PLoS ONE.* 2019;14(4):e0215776.
32. Guillén A, Siso R, Comegna M. Causas de muerte en pacientes infectados con VIH en el año 2017. *Hospital Vargas de Caracas. Bol Venez Infectol.* 2019;30(1):24-28.
33. Caceres DH, Valdes A. Histoplasmosis and tuberculosis co-occurrence in people with advanced HIV. *J Fungi (Basel).* 2019;5(3):73.
34. Cilloniz C, Torres A, Polverino E, Gabarrus A, Amaro R, Moreno E, et al. Community-acquired lung respiratory infections in HIV-infected patients: Microbial aetiology and outcome. *Eur Respir J.* 2014;43:1698-1708 | DOI: 10.1183/09031936.00155813
35. Azar M, Hage C. Clinical perspectives in the diagnosis and management of Histoplasmosis. *Clin Chest Med.* 2017;38(3):403-415. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccm.2017.04.004>.
36. Wheat LJ, Azar MM, Bahr NC, Spec A, Relich RF, Hage C. Histoplasmosis. *Infect Dis Clin N Am.* 2016;30(1):207-227.
37. Hage CA, Azar MM, Bahr N, Loyd J, Wheat LJ. Histoplasmosis: Up-to-date evidence-based approach to diagnosis and management. *Semin Respir Crit Care Med.* 2015;36(5):729-745.
38. Rodríguez-Cerdeira C, Arenas R, Moreno-Coutiño G, Vásquez E, Fernández R, Chang P. Micosis sistémicas en pacientes con Virus de Inmunodeficiencia humana/SIDA. *Actas Dermo Sifiliogr.* 2014;105(1):5-17.
39. Ruiz Díaz A, Vicenti C, Taboada A, Benítez G. Formas de presentación de la histoplasmosis en pacientes con SIDA. *Rev Inst Med Trop.* 2009;4(1):28-33.
40. Muñoz CO, Cano LE, González A. Detección e identificación de *Histoplasma capsulatum* por el laboratorio: de los métodos convencionales a las pruebas moleculares. *Infectio.* 2010;14(Supl 2):S145-S158.
41. Sánchez-Saldaña L, Galarza C, Matos-Sánchez R. Infecciones micóticas sistémicas o profundas: paracoccidioidomicosis. *Dermatol Perú.* 2010;20(1).
42. Santamaría Jáuregui JM, Subero Sulibarria Z. Las micosis en los pacientes infectados por el VIH en la era de los tratamientos antirretrovirales de gran eficacia. *Rev Iberoam Micol.* 2002;19:5-8.
43. Dolande M, Reviákina V, Panizo M, Maldonado B. Diagnóstico inmunológico de las micosis sistémicas en pacientes con SIDA (1997-2001). *Rev Soc Venez Microbiol.* 2002;22(1):51-56.
44. Arveláez Pascucci J, Cabrera Corneiles K, Landaeta MEP. Histoplasmosis. *Epidemiología, clínica y tratamiento. Bol Venez Infectol.* 2014;25(2):137-143.
45. Murray M, Hine P. Treating progressive disseminated histoplasmosis in people living with HIV. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;(4):CD013594. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013594>.
46. Negroni R. Manifestaciones cutáneo-mucosas de la histoplasmosis diseminada (histoplasmosis clásica o histoplasmosis capsulati). *Dermatol Argent.* 2008;14(2):104-112.
47. Pietrobon D, Negro-Marquín L, Kilstein J, Galíndez J, Greca A, Battagliotti C. Histoplasmosis diseminada y Sida en un hospital argentino: manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2004;22(3):156-159.
48. Cáceres DH, Gómez BL, Restrepo Á, Tobón AM. Histoplasmosis y SIDA factores de riesgo clínico y de

- laboratorio asociados al pronóstico de la enfermedad. *Infectio*. 2012;16(Supl 3):S44-S50.
49. Caceres DH, Knuth M, Derado G, Lindsley MD. Diagnosis of progressive disseminated histoplasmosis in advanced HIV: A meta-analysis of assay analytical performance. *J Fungi*. 2019;5(3):76.
50. De Francesco Daher E, De Sousa Barros FA, Da Silva Júnior GB, Takeda CFV, Mota RMS, Ferreira MT, et al. Risk factors for death in acquired immunodeficiency syndrome-associated disseminated histoplasmosis. *Am J Trop Med Hyg*. 2006;74(4):600-603.
51. Zaputovich FA, Cardozo L, Di Martino B, Valdovinos G, Masi MR, Knopfmacher O, et al. Paracoccidiodomicosis en paciente HIV+. *Rev Esp de Patol*. 2008;41(2):150-153.
52. Schmiedel Y, Zimmerli S. Common invasive fungal diseases: An overview of invasive candidiasis, aspergillosis, cryptococcosis, and *Pneumocystis pneumonia*. *Swiss Med Wkly*. 2016;146:w14281.
53. Rajasingham R, Smith RM, Park BJ, Jarvis JN, Govender NP, Chiller TM, et al. Global burden of disease of HIV-associated cryptococcal meningitis: An updated analysis. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(8):873-881.
54. Skipper C, Abassi M, Boulware DR. Diagnosis and Management of Central Nervous System Cryptococcal Infections in HIV-Infected Adults. *J Fungi*. 2019;5:65; doi:10.3390/jof5030065.
55. Lawrence DS, Boyer-Chammard T, Jarvis JN. Emerging concepts in HIV-associated cryptococcal meningitis. *Curr Opin Infect Dis*. 2019;32(1):16-23.
56. Quesada AE, Tholpady A, Wanger A, Nguyen AND, Chen L. Utility of bone marrow examination for workup of fever of unknown origin in patients with HIV/AIDS. *J Clin Pathol*. 2015;68(3):241-245.
57. Guarner J, Brandt ME. Histopathologic diagnosis of fungal infections. *Clin Microbiol Rev*. 2011;24(2):247-280.
58. Bernicker EH, Atmar RL, Schaffner DL, Greenberg SB. Unanticipated Diagnoses Found at Autopsy in an Urban Public Teaching Hospital. *Am J Med Sci*. 1996;311(5):215-220.
59. Pérez C, Gómez A, Pineo Á, Ferreiro MC, Giansante E. Correlación entre el diagnóstico clínico e histopatológico en el servicio de Dermatología del HUC. Estudio retrospectivo año 2000. *Dermatol Venez*. 2002;40(2):48-52.