



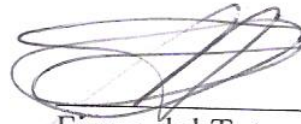
UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA  
FACULTAD DE MEDICINA  
COMISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN INFECTOLOGÍA  
HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CARACAS

PARACOCCIDIOIDOMICOSIS E INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA  
INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA HUMANA (VIH/SIDA).  
Trabajo Especial de Grado que se presenta para optar al Título de Especialista  
en Infectología

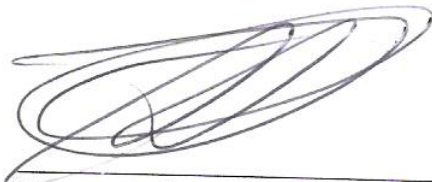
Tutor: Adayza Figueredo

Novella Rosa Rojas Alcalá

Caracas, 25 de abril de 2012.



Firma del Tutora  
Dra. Adayza Figueredo



Firma de la Directora del Postgrado  
Dra. Adayza Figueredo



Firma del Coordinador del Postgrado  
Dra. Jokays Caldera



Firma del Asesor Estadístico  
Lic. Douglas Angulo

## **AGRADECIMIENTOS**

A mi profesora Adayza Figueredo, por haber aceptado ser mi tutora en esta tesis de grado, por sus pertinentes, valiosos y orientadores comentarios que me permitieron plasmar las ideas con claridad.

Al profesor Pedro Navarro por sus importantes recomendaciones que fueron de gran ayuda en la realización de esta investigación

Al Lic. Douglas Angulo por su aporte en la realización del trabajo estadístico.

A la Dra. Ana Monzón por sus valiosos comentarios y observaciones que permitieron enriquecer aún más esta investigación.

A la Lic. Margareth Díaz por haber leído y revisado el estilo y redacción de esta tesis.

A la Dra. Ghislaine Céspedes por haber facilitado la revisión de los protocolos de autopsias en ese instituto de Anatomía Patológica.

A las Sras. Nurkia y Milene por su colaboración en la elaboración de este trabajo.

A la Dra. Salha Abdul- Hadi por haberme facilitado material bibliográfico para la realización de esta tesis.

## ÍNDICE

	<b>Pág.</b>
Agradecimiento.....	<b>iii</b>
Resumen.....	<b>iv</b>
Introducción.....	<b>1</b>
Métodos.....	<b>13</b>
Resultados .....	<b>15</b>
Discusión.....	<b>28</b>
Conclusiones y recomendaciones.....	<b>42</b>
Referencias.....	<b>54</b>
Anexo.....	<b>65</b>

## **INTRODUCCIÓN**

La Paracoccidioidomicosis (PMC) ha sido descrita en pacientes con VIH/SIDA, pero la incidencia de esta micosis con respecto a candidiasis, histoplasmosis y criptococcosis, no parece incrementar en forma similar a estas otras enfermedades <sup>(1-22)</sup>. En contraste PMC en los pacientes inmunocompetentes causa una gran cantidad de casos en los países donde es endémica <sup>(28-43)</sup>. Se conoce que la inmunidad mediada por células TCD4, es la encargada de limitar infecciones como las micosis, pero se desconoce por qué en la etapa SIDA de la infección por VIH, donde las células TCD4 se encuentran disminuidas de forma importante, no se ha encontrado un mayor número de casos de PMC a los actualmente reportados <sup>(1-22,24,25,43)</sup>. Por otra parte los casos con PMC y VIH/SIDA estudiados parecen presentar desde el punto de vista clínico, epidemiológico e inmunológico un comportamiento diferente a los vistos en los pacientes que no presentan la infección <sup>(1-22,43)</sup>. PMC es una enfermedad endémica en Venezuela y tiene una amplia distribución en el país sobre todo en los estados donde se concentra la mayor población además, es la segunda micosis diagnosticada en el país <sup>(29, 31,33)</sup>. Sin embargo al igual que en otros países endémicos para PMC, pocos casos de PMC y VIH/SIDA han sido reportados y se desconoce en forma precisa la presentación de esta patología en este grupo de pacientes <sup>(13-20,33)</sup>

Tales razones dieron motivo a la realización del presente trabajo el cual se trata de un estudio retrospectivo, analítico y de cohorte de pacientes con PMC con o sin Infección por VIH/SIDA en el Hospital Universitario de Caracas (HUC) y en el Instituto de Anatomía Patológica (IAP) de la Universidad Central de Venezuela (UCV), entre enero de 1998 y diciembre 2004, donde se determinaron la características clínicas, epidemiológicas e inmunológica en el grupo con VIH/SIDA en estudio.

### **Planteamiento del problema**

En América Latina pocos casos de PMC han sido reportados, aún en regiones endémicas, asociadas a infección por VIH/SIDA <sup>(1-22)</sup>. En Venezuela se han descrito casos aislados de PMC en pacientes con SIDA, sin embargo, se

desconoce de forma precisa la presentación clínica y la epidemiología de la enfermedad en nuestros pacientes <sup>(13-20,33)</sup>.

Por esta razón se propuso realizar un estudio que nos permite determinar las características clínico-epidemiológicas, de la PMC en pacientes con infección por VIH/SIDA en el HUC y en el IAP de la UCV desde el año 1989 hasta el año 2004.

### **Delimitaciones**

El estudio se realizó con pacientes con PMC con y sin infección por VIH-SIDA recolectados de las historias del HUC desde el año 1989 hasta el año 2004 y autopsias recolectadas en el Instituto de Anatomía Patológica de la UCV desde los años 1989 hasta el 2004.

### **Antecedentes**

El primer caso de la coinfección fue publicado por Goldani y col., en 1989. Se trataba de un paciente, masculino, heterosexual que presentaba linfadenopatias, pérdida de peso, fiebre, cefalea y una lesión papular en piel de región maleolar derecha. El diagnóstico de PCM se hizo a partir de una muestra de secreción de un nódulo linfático <sup>(2)</sup>. En Venezuela Carvajal y col., en un estudio realizado en el HUC en el año 1986, donde se analizaron 500 pacientes con infección por VIH/SIDA, encontraron dos pacientes con diagnóstico de PMC <sup>(13)</sup>. Benard y col., en el año 2000, realizaron una revisión de casos publicados en la literatura, y encontraron 79 pacientes con PMC e infección por VIH/SIDA, de los cuales 75 eran provenientes de Brasil, 1 de Ecuador, 2 de Colombia y 1 de Venezuela <sup>(21)</sup>. Paniago y col., encontraron en el año 2003, nueve casos de PMC y VIH en un estudio clínico- epidemiológico de 422 casos de PMC realizado en Mato Grosso del Sur, Brasil <sup>(22)</sup>.

En la revisión realizada sobre Paracoccidioidomycosis y SIDA por Bernard G y Duarte <sup>(21)</sup>, con respecto a los datos epidemiológicos de 73 de los casos reportados, se encontró que los pacientes tenían un rango de edad comprendido entre 15 a 65 años. La coexistencia con otra infección oportunista fue observada en 37% de los pacientes, candidiasis oral o esofágica y tuberculosis pulmonar y extrapulmonar fueron las más frecuentes. Con respecto a la presentación clínica,

56 pacientes (77%), tenían enfermedad diseminada con muchas características de la forma aguda, tales como adenopatías cervicales superficiales en 41(73%); hepatomegalia en 24 (43%), esplenomegalia en 16(29%), lesiones osteoarticulares en 10 (18%) y nódulos linfáticos intraabdominales en 9 (16%). La incidencia de lesiones en piel encontradas en 34(61%) de los casos. Sin embargo 31 de 56 pacientes presentaron clínica y hallazgos radiológicos de compromiso respiratorio del tracto superior e inferior, además esos pacientes presentaban lesiones en la mucosa oral similares a los vistos en las formas crónicas de la enfermedad. Solo a 29 de los pacientes descritos en este estudio se les realizó conteo de CD4 y se encontró que la mayoría (86%) tenía menos de 200 CD4 células/mm<sup>3</sup> (37). Estudios posteriores han mostrado resultados similares<sup>(11, 16,22)</sup>.

### **Marco teórico**

La PMC una enfermedad sistémica, crónica y progresiva producida por el hongo *Paracoccidioides brasiliensis*<sup>(23-28)</sup>.

*P. brasiliensis* es un hongo dimórfico que en los tejidos del hospedero y en medios de cultivo adopta la forma de levadura y en el medio ambiente de micelio<sup>(23-25)</sup>. Recientemente ha sido clasificado en el Phylum: Ascomiceta, Orden: Onigenales y Familia: Onigenaceae<sup>(23-25,29)</sup>. Desde el punto de vista microscópico cuando se cultiva a temperatura de 37°C las levaduras (blastoconideas) aparecen como una célula redondeada u oval de tamaño variable, que mide entre 4-30 μ, con vacuolas intracitoplasmáticas, rodeadas de una pared celular translúcida de doble membrana, que se reproducen por gemación múltiple. La presencia de células con formas de “rueda de timón” es característica<sup>(23-28)</sup>.

Cuando se cultivan en agar-Sabouraud a temperatura ambiente (37 °C), las colonias de *P. brasiliensis* crecen en aproximadamente 10 días, con un máximo de crecimiento entre 20 a 30 días, se observan como colonias pequeñas, algodonosas y su color varía de blanco a marrón con un fondo amarillo<sup>(23-27)</sup>.

Microscópicamente cuando se utilizan medios regulares solo las clamidiosporas e hifas delgadas y septadas son observadas, pero cuando se utilizan medios reducidos con carbohidratos se pueden observar astroconidias y

otros tipos de microconidias, con capacidad de propagarse y se consideran las partículas que producen la infección en el huésped accidental <sup>(24,25)</sup>.

La PMC está restringida a América Latina entre México (23 grados latitud norte) y Argentina (34 grados latitud sur), pero sin abarcar todos los países comprendidos entre tales latitudes. La mayor endemia está en el Brasil, le siguen en orden de frecuencia Colombia y Venezuela. Existen algunas áreas geográficas donde la micosis no ha sido reportada, tales como las islas del Caribe, Chile y Nicaragua <sup>(23-28)</sup>.

La endemicidad se concentra en regiones con características ecológicas relativamente bien definidas, en los bosques tropicales y subtropicales, donde las temperaturas son suaves y de humedad relativamente alta y constante durante todo el año <sup>(23, 28-31)</sup>.

En Venezuela esto corresponde a zonas en los estados Táchira, Mérida, Trujillo, Lara, Carabobo, Aragua, Miranda, Distrito Federal, zona norte de los estados Anzoátegui, y Monagas (tramo oriental de la Cordillera de la Costa), Delta Amacuro y Macizo Guayanés <sup>(28,31)</sup>.

Venezuela ocupa el tercer lugar dentro de los países de mayor endemicidad de la PMC <sup>(24)</sup>, sin embargo, existen dificultades para conocer la incidencia y la prevalencia de la enfermedad, porque las micosis no son enfermedades de denuncia obligatoria, y solo se conocen datos provenientes de laboratorios de micología distribuidos en el país y por estudios de ocurrencia realizados por investigadores venezolanos <sup>(33,34)</sup>.

Desde el punto de vista epidemiológico se observa con mayor frecuencia en hombres entre 30 y 60 años, el paciente corresponde a un varón adulto, desnutrido, agricultor de ocupación, que vive en estrecho contacto con el suelo y plantas <sup>(23-28,35-38)</sup>. La enfermedad es rara en los niños y adolescentes <sup>(23-25, 39,40)</sup>. No se observan diferencias en cuanto al género, cuando la infección se adquiere durante la infancia y la juventud, pero en la edad adulta es más frecuente en los hombres variando entre 15:1 a 20:1, con respecto a las mujeres <sup>(23-25, 41)</sup>. Se ha sugerido que la marcada diferencia entre géneros vistas en adultos puede ser explicada por la acción inhibitoria de los estrógenos en la transición de la fase de

conidio o micelio a la fase levaduriforme <sup>(24,42)</sup>, como lo sugieren series de pacientes y experimentos realizados en ratones <sup>(24, 41,42)</sup>.

La patogénesis de la PMC no esta bien definida; sin embargo, sobre la base de experimentación en animales y los datos clínicos, se acepta que la infección se adquiere por la inhalación de conidias presentes en el aire causando el complejo pulmonar primario <sup>(24,25, 35,43)</sup>. Las conidias inhaladas rápidamente se transforman en levaduras que crecen en el parénquima pulmonar, produciendo una enfermedad progresiva que se disemina a otros órganos <sup>(23-25, 27,36)</sup>. El hongo se disemina por vía hematógica y por vía linfática <sup>(23-28)</sup>.

Desde el punto de vista de la enfermedad clínica se distinguen dos formas: la forma juvenil (aguda y sub-aguda) y la forma crónica del adulto <sup>(23-25, 28, 35,36)</sup>. Esta última cuando compromete un solo órgano se denomina unifocal y cuando compromete varios se denomina multifocal <sup>(23,24, 35)</sup>.

La forma aguda es severa y de curso rápido, se piensa que se produce posterior a una exposición reciente, se observa en menos del 5% de los casos y se caracteriza por un marcado compromiso de sistema reticuloendotelial. La forma crónica es la forma predominante, ocurre en aproximadamente en el 90% de los casos y representa la reactivación de un foco endógeno años después de un contacto inicial con el hongo <sup>(23-25, 28, 35,36)</sup>. La fibrosis pulmonar es la principal secuela encontrada en los pacientes <sup>(45,46)</sup>.

La clasificación actual no coincide con resultados de estudios realizados usando Galio 67, los cuales han revelado la afectación de múltiples órganos en todos los casos de la forma crónica de la enfermedad a diferencia de la forma aguda donde la afectación de órganos distintos a los del sistema reticuloendotelial es menos frecuente <sup>(24,46)</sup>.

Estudios recientes realizados usando Galio 67 también han revelado la presencia de lesiones pulmonares en todos los pacientes, independientemente de la forma de la enfermedad <sup>(46)</sup>. En revisiones de estudios anteriores se ha demostrado que las lesiones orofaríngeas son más frecuentes en la forma crónica <sup>(22, 47,48)</sup>. Las lesiones localizadas en la piel ocurren tanto en la forma crónica como en la forma aguda <sup>(23-24,34-36,48)</sup>. Las lesiones de la mucosa esofágica

y de la mucosa anal tienen poca frecuencia o son raramente relatadas, así también, las óseas, renales y del sistema nervioso central y en genitales <sup>(23,49-53)</sup>. Los nódulos linfáticos están afectados en todos los pacientes que presenta la forma juvenil y en al menos la mitad de los pacientes con la forma crónica <sup>(22-24)</sup>. En reportes de necropsias se ha encontrado invasión a las glándulas suprarrenales hasta en un 85% <sup>(24)</sup>.

Las alteraciones pulmonares encontradas en los estudios radiológicos de pacientes con de PMC no tienen un patrón específico, generalmente revelan un infiltrado intersticial (64%), seguido por lesiones mixtas con infiltrados lineales o nodulares, patrones alveolares que ocasionalmente confluyen. Se localizan preferiblemente en los campos pulmonares centrales y bajos y son frecuentemente bilaterales y simétricos <sup>(36, 44, 45)</sup>.

La Infección por *P. brasiliensis* puede reactivarse desde un foco quiescente, como consecuencia de condiciones que no han sido bien aclaradas pero que pueden estar relacionadas con enfermedades debilitantes, estados de inmunosupresión y otras condiciones que se observan comúnmente en personas que provienen de áreas rurales tales como: alcoholismo crónico, malnutrición y tabaquismo <sup>(22,24,35,36)</sup>.

El sistema inmunológico del huésped influye directamente en la presentación clínica y la severidad de la micosis. La primera línea de defensa esta representada por polimorfonucleares, macrófagos, células dendríticas, células asesinas, complemento, péptidos, citoquinas proinflamatorias y otras enzimas quimiotácticas. Esta cadena de eventos que resulta de la efectividad de la inmunidad innata depende de la activación de las células TCD4. Si la inmunidad humoral esta intacta, en la forma juvenil se encuentra altos niveles de las inmunoglobulinas IgA; IgG, e IgE. En la forma crónica multifocal también se elevan los niveles de anticuerpos, pero en los casos que presentan la forma unifocal y en aquellos con condiciones de inmunosupresión los niveles son significativamente bajos <sup>(24, 25,54)</sup>. No parece ser importante el papel de estos anticuerpos como mecanismo de defensa. Por el contrario la inmunidad celular es crucial para la defensa del huésped, cuando se encuentra deprimida se produce enfermedad,

pero se recupera con el tratamiento <sup>(24, 25,54)</sup>. En pacientes con VIH y PMC que muestran poca respuesta a la producción de granulomas y con valores de CD4 por debajo de 200 células/mm<sup>3</sup> se ha observado que la enfermedad cursa de forma aguda como resultado de un pobre control de la enfermedad con diseminación linfohematógena <sup>(21)</sup>. Por esta razón Benard y Duarte se plantearon la hipótesis de que en los pacientes con PMC crónica, la coinfección con VIH altera la historia natural de la enfermedad causando un cambio en la presentación, evidenciándose la expresión clínica de la misma con la coexistencia de síntomas de las formas aguda y crónica de la enfermedad <sup>(21)</sup>.

En cuanto a los síntomas y signos clínicos más frecuentemente encontrados son: fiebre, pérdida de peso, adenomegalia, hepatomegalia, palidez, diarrea o constipación y tos, aún cuando también pueden observarse ictericia, ascitis y disnea. La ocurrencia de pérdida de peso, fiebre y linfadenomegalia es más frecuentemente observada en la forma aguda / suba-aguda, así como las manifestaciones digestivas. Los síntomas también dependen de los órganos afectados <sup>(22-25, 35-40,49-53)</sup>.

El diagnóstico de certeza de la PMC es la demostración del *P. brasiliensis* bien sea por examen directo, biopsias y cultivo <sup>(23-28, 29,32)</sup>. El examen directo es el más accesible <sup>(23-28,32)</sup>. Las muestras biológicas utilizadas pueden ser: esputo, exudados de lesiones ulcero-granulomatosas, pus obtenido de punción de adenopatías, raspado de lesiones en mucosas, lesiones escamo-costras de piel, líquido cefalorraquídeo, fragmentos de biopsias de órganos internos, orina y sangre <sup>(32)</sup>. Una preparación de KOH más tinta Parker basta para poner en evidencia el *P. brasiliensis* en el 93% de los pacientes <sup>(23-28,32)</sup>. El tamaño del hongo, la pared celular translúcida y la presencia de células multinucleadas hacen fácil el diagnóstico. Pero en algunas ocasiones una célula no característica puede confundir al observador con otros hongos, requiriendo más revisiones <sup>(23-28,32)</sup>. La detección del hongo a partir de muestras de exudados y tejidos usando ensayos de reacción de cadena de polimerasa (PCR) han reportado ser de gran ayuda, pero se encuentran aun en fase de experimentación <sup>(55-56)</sup>. Para la realización de cultivos, se recomiendan los medios de: agar Sabouraud-dextrosa o el agar

extracto de levadura con antibacterianos y compuestos antimicóticos <sup>(23-27)</sup>. El problema más importante con este método es que con los medios de cultivo más usados, como agar Sabouraud-dextrosa, se debe esperar de 4 a 6 semanas para poder aislar *el P brasiliensis* y durante la incubación a 37 °C puede ocurrir contaminación, especialmente cuando las muestras provienen de secreciones del tracto respiratorio, por lo que la sensibilidad de esta prueba es solo de 85% <sup>(23-28,36)</sup>. Se recomienda que a la hora de procesar una muestra clínica, sea indispensable utilizar una combinación de varios medios con el objetivo de aumentar la posibilidad de aislar el hongo patógeno <sup>(25-57)</sup>. En Venezuela Rosello y col., reportaron en el año 2008 en un estudio para determinar un medio de cultivo apropiado para acelerar el crecimiento de *P. brasiliensis*, usando los medios de Kelley y Kelley modificado, visualizar levaduras al séptimo día de haberse sembrado el hongo <sup>(57)</sup>.

La biopsia es un método apropiado y efectivo, incluso cuando no existe la posibilidad de realizar el examen directo o los cultivos <sup>(23-28,32)</sup>. La tinción más recomendada es Gomori methenamina de plata <sup>(23-28,36)</sup>. Son considerados los métodos más confiables ya que en el 90 al 95% de los casos puede realizarse el diagnóstico. Si no se observa la presencia de células multinucleadas es necesario hacer diagnóstico diferencial con otros hongos tales como por ejemplo: *Blastomycosis dermatitides*, *Histoplasma Capsulatum* y *Criptococcus neoformans* <sup>(23-28,36)</sup>. Histológicamente en los tejidos infectados, en la forma crónica de la enfermedad, la lesión inflamatoria se caracteriza por la presencia de granulomas compuestos por neutrófilos, células mononucleares, células epiteliales y células gigantes multinucleadas todas ubicadas de forma concéntrica alrededor de las células levaduriformes. Este tipo de respuesta también está presente en las lesiones mucocutáneas y en nódulos linfáticos. La piel revela hiperplasia pseudoepiteliomatosa y microabscesos. En la forma juvenil de la enfermedad, la reacción tisular es difusa y los fagocitos están esparcidos. Los nódulos linfáticos tienen centros germinales hiperplásicos y un aumento en el número de plasmocitos <sup>(21,23, 52)</sup>.

Otros métodos diagnósticos utilizados son las pruebas serológicas: inmunodifusión doble, contraelectroforesis, inmunofluorescencia indirecta, ensayo inmunoenzimático (Elisa) e inmunoblot <sup>(55, 56,58-63)</sup>. Estas pruebas bien estandarizadas y con antígenos adecuados presentan una sensibilidad entre 85% a 100%. Y tienen un valor predictivo muy alto y en muchos de los casos señalan la necesidad de buscar el diagnóstico <sup>(58)</sup>. Los títulos de anticuerpos específicos anti- *P. brasiliensis* se correlacionan con las formas clínicas de la PMC. Resultados falsos negativos de las mismas han sido asociados a lesiones muy localizadas, pacientes con SIDA o inmunosuprimidos <sup>(58,59)</sup>. Resultados falsos positivos pueden ocurrir en pacientes con histoplasmosis y aspergilosis <sup>(58,60)</sup>. La importancia de estas pruebas es que permiten hacer seguimiento de la efectividad al tratamiento <sup>(21, 22,35-58)</sup>. Son notables las mejoras para la detección de anticuerpos usando técnicas recombinantes con antígenos químicamente específicos de *P. brasiliensis*: gp43, pb27 y 87- kilodalton HS protein. La combinación de las dos últimas ha mejorado la sensibilidad y la especificidad de la prueba hasta en un 90% y 88% respectivamente <sup>(24,58)</sup>.

La detección de antígenos puede ser preferida para el diagnóstico temprano en pacientes inmunocomprometidos o en la forma aguda de la enfermedad <sup>(24,35)</sup>. Este tipo de métodos muestra una alta sensibilidad que va del 65 al 100%, sin embargo la especificidad es sensiblemente menor debido a reacciones cruzadas con antígenos de otros agentes de micosis sistémicas como histoplasmosis, lobomycosis, aspergilosis y criptococosis <sup>(24,35)</sup>. La monitorización de antígenos circulantes es también importante como un criterio de cura <sup>(55)</sup>.

Los estudios de imágenes más utilizados son las radiografías de tórax y se recomienda que se deban solicitar para la primera evaluación en todos los pacientes con la enfermedad. El uso de Métodos auxiliares de imágenes más complejos esta condicionado a la sospecha clínica y a los hallazgos de alteraciones en los exámenes de laboratorios que indiquen compromiso del sistema nervioso central, gastrointestinal, disfunción adrenal, lesiones óseo-articulares entre otros <sup>(35)</sup>.

PMC es la única micosis endémica que puede ser tratada solamente con drogas antimicóticas como las sulfas, anfotericina B y varios antimicóticos derivados de compuestos imidazólicos y triazólicos también pueden ser usados (24, 35, 64,65). Anfotericina B y trimetropim/sulfametoxazol (TMP/SMX) vía endovenosa son generalmente recomendados en los casos más graves y los compuestos imidazólicos como itraconazol, ketoconazol en los casos menos severos de la enfermedad (24, 35). Shikanai-Yasuda y col., en un estudio aleatorizado, comparando la respuesta clínica al tratamiento con itraconazol, ketoconazol y sulfadiazina demostraron la no superioridad de ninguno de los regímenes sobre otro para la respuesta clínica y serológica de pacientes con enfermedad de moderada a severa (64). Sin embargo itraconazol es el más usado por su fácil posología, un tiempo de tratamiento mas corto, menor toxicidad y recaídas (66). Otros antifúngicos derivados triazólicos como posaconazol y voriconazol han mostrado ser efectivos (24). Un estudio realizado en Brasil que comparaba itraconazol y voriconazol demostró que itraconazol tiene una tasa de respuesta clínica mayor y menos efectos secundarios (64). En ese estudio no se reportó recaída después de 8 meses de seguimiento con el uso de voriconazol (64). Fluconazol no se recomienda, porque se necesitan altas dosis y largos períodos de tratamiento, además las recaídas son muy frecuentes. Los tratamientos con sulfamidas y anfotericina B no siempre son seguros y la tasa de mortalidad es alta entre un 17% a un 25% (24).

## **HIPOTESIS**

Las manifestaciones clínicas en los pacientes con PMC e infección por VIH/SIDA son más severas con respecto de aquellos pacientes sin infección por el VIH/SIDA.

## **VARIABLES**

### **Dependientes:**

1. Número de casos con PMC
2. Número de casos con Infección por VIH/SIDA

### **Independientes:**

1. Datos demográficos: edad, sexo, oficio, habito sexual, hábitos psicobiológicos
2. Antecedentes Epidemiológicos: lugar de procedencia, zona donde reside.
3. Manifestaciones clínicas: Fiebre, perdida de peso, lesiones de piel y mucosas, adenopatías, esplenomegalia, ictericia, ascitis, disnea, tos, expectoración, adventicios pulmonares, dolor abdominal, diarrea, constipación
4. Hallazgos radiológicos
5. Inmunofenotipaje y carga viral en pacientes con infección por VIH/SIDA
6. Tratamiento antirretroviral en pacientes con infección por VIH/SIDA
7. Comorbilidad infecciosa y no infecciosa

### **Objetivo general:**

1. Caracterizar desde el punto de vista clínico, epidemiológico, inmunológico y los hallazgos de biopsias y autopsias de la PMC en pacientes con infección por VIH/SIDA y compararlas con aquellos pacientes con diagnóstico de PMC y sin infección VIH /SIDA evaluados en el HUC y en el IAP en el periodo comprendido entre enero de 1989 y diciembre de 2004.

### **Objetivos específicos:**

1. Identificar las características epidemiológicas de los pacientes con PMC con y sin infección por VIH/SIDA.
2. Determinar el estado de afectación inmunológico y virológico del paciente con infección VIH/SIDA y PMC.
3. Determinar la presentación clínica de la PMC en pacientes con y sin infección por VIH/SIDA

4. Identificar la frecuencia de muerte en los pacientes estudiados.
5. Comparar los hallazgos clínicos, epidemiológicos y anatomopatológicos en los pacientes con PMC e infección por VIH/SIDA con respecto de pacientes con PMC y sin infección por VIH /SIDA.

## **MÉTODOS**

### **Tipo de estudio:**

Es un estudio retrospectivo, analítico y de cohorte en donde se revisaron historias clínicas de pacientes con diagnóstico de PMC con y sin infección por VIH/SIDA que se encontraban depositadas tanto en los archivos del HUC como del IAP de la UCV, entre enero 1989 y diciembre de 2004. Se recogieron datos demográficos y de signos y síntomas en formato anexo.

### **Población y muestra:**

Pacientes con PMC con y sin infección por VIH/SIDA, recolectados de las historias del HUC desde el año 1989 hasta el año 2004 y de autopsia recolectadas en el IAP de la UCV desde los año 1989 hasta el año 2004.

La muestra fueron 44 pacientes con diagnóstico de PMC, 36 que resultaron VIH negativos y 8 VIH positivos, seleccionados mediante un muestreo intencional no probabilístico, siendo los criterios de inclusión los siguientes:

### **Criterios de inclusión:**

Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico definitivo de PMC, ya sea por examen micológico directo, biopsia y/o cultivo, con y sin diagnóstico de VIH/SIDA realizado este último mediante método de ELISA y/o confirmatorio.

### **Criterios de exclusión:**

Pacientes sin diagnóstico definitivo de PMC por examen micológico directo, biopsia y/o cultivo, pacientes sin ELISA positivo para VIH.

### **Técnicas y procedimientos:**

Se revisaron 101 historias de los archivo del HUC y 134 protocolos de autopsias realizados en el IAP de la UCV. Se tomaron las historias siguiendo las siguientes pautas, pacientes diagnosticados con PMC por medio de biopsias y examen micológico directo y/o cultivos, donde se confirmó la presencia del Hongo *Paracoccidioides brasilienses*. Posteriormente de este grupo de pacientes se escogieron aquellos a quienes se les había realizado examen para descartar infección por el virus de la inmunodeficiencia humana realizado por el método de ELISA o por el método de Western blot.

**Tratamiento estadístico propuesto:**

Los contrastes entre los grupos se basaron en la Prueba Exacta de Fisher (variables nominales), en el caso de las variables continuas se utilizó la prueba de T de Student para muestras independientes. En el caso de las proporciones entre los grupos se utilizó la prueba Z, se consideró un valor estadísticamente significativo de contraste si el  $p \leq 0,05$ . Los datos se analizaron con SPSS18.0

## RESULTADOS:

Se revisaron 101 historias clínicas del archivo del HUC, con diagnóstico de PMC, en un período de 15 años, desde enero del año 1989 hasta diciembre del año 2004. Adicionalmente, fueron revisados 134 protocolos de autopsias, realizados en el IAP de la UCV con diagnóstico de infección por VIH/SIDA, durante el mismo período de tiempo. Un total de 44 casos con diagnóstico de PMC que cumplieron con los criterios de inclusión, fueron analizados en este estudio, 41 historias de pacientes evaluados en el HUC y 3 casos identificados en protocolos de autopsias del IAP de la UCV. En esta muestra de 44 pacientes, se encontraron 8 historias de pacientes con diagnóstico de infección por VIH/SIDA y PMC. Se describen las características demográficas de los pacientes incluidos en el estudio. El promedio de edad de los pacientes con diagnóstico de infección por VIH/SIDA fue de 34 años y el de los pacientes VIH negativos fue de 45 años. Es decir, la mayoría se encontraba entre la tercera y la sexta década de la vida, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. En cuanto al género se observa predominio del sexo masculino en ambos grupos, siendo en los pacientes con infección por VIH/SIDA el 100% de la muestra. El hábito de fumar fue analizado en ambos grupos, encontrándose que un porcentaje importante de los pacientes tenía este hábito (50% en los pacientes con infección VIH/ SIDA y 88,9% en los pacientes sin infección por VIH/SIDA respectivamente) resultando significativamente mayor en el grupo de pacientes no infectados por VIH/SIDA ( $p < 0.05$ ). El consumo de alcohol y otras drogas no fueron estadísticamente significativos. Al analizarse la orientación sexual se observó que 5 (62,5%) de los pacientes con infección por VIH/SIDA eran heterosexuales y 1 (12,5%) homosexual, no resultando este dato estadísticamente significativo. Con respecto a la ocupación, se evidenció que 2 (25%) pacientes del grupo con infección por VIH/SIDA y 12(33,3%) del grupo sin infección por VIH habían sido agricultores. No resultando este dato estadísticamente significativo. (Tabla 1).

**Tabla 1****Características epidemiológicas de los pacientes con paracoccidioidomicosis VIH positivos y VIH negativos. Hospital Universitario de Caracas 1989- 2004**

<b>Variables</b>	<b>VIH+</b>	<b>VIH-</b>	<b>P</b>
N	8	36	-
Edad	34,3 ± 5,7	45,8 ± 10,4	NS
Sexo			NS
Masculino	8 (100,0%)	33 (91,7%)	
Femenino	0 (0,0%)	3 (8,3%)	
Hábitos psicobiológicos			
Tabaco	4 (50,0%)	32 (88,9%)	< <b>0,05</b>
Alcohol	6 (75,0%)	25 (69,4%)	NS
Drogas	1 (12,5%)	2 (5,6%)	NS
Hábito sexual			NS
Heterosexual	5 (62,5%)	20 (55,6%)	
Homosexual	2 (25,0%)	1 (2,8%)	
No precisado	1 (12,5%)	15 (41,7%)	
Oficios			NS
Agricultor	2 (25,0%)	12 (33,3%)	
Albañil	0 (0,0%)	4 (11,1%)	
Ama de casa	0 (0,0%)	1 (2,8%)	
Artes Graficas	0 (0,0%)	1 (2,8%)	
Barbero	1 (12,5%)	0 (0,0%)	
Carpintero	0 (0,0%)	1 (2,8%)	
Chofer	1 (12,5%)	2 (5,6%)	
Mecánico	0 (0,0%)	1 (2,8%)	
Obrero de construcción	0 (0,0%)	1 (2,8%)	
Operador de maquinas	3 (37,5%)	7 (19,4%)	
Vendedor	0 (0,0%)	1 (2,8%)	
Vigilante	0 (0,0%)	1 (2,8%)	
No precisado	1 (12,5%)	4 (11,1%)	

Edad expresada como media ± desviación estándar

Valores expresados como número de pacientes y porcentajes: n (%)

NS: no significativa

p < 0,05

Se observó que el 50% de los pacientes VIH positivo con diagnóstico de PMC, residía en Caracas, y en los estados Miranda, Aragua y Trujillo residía el 12,5% en cada uno. En el grupo de pacientes VIH negativo el 47,2% residía en

él estado Miranda. No encontramos diferencias significativas entre los grupos (Tabla2).

**Tabla 2**

**Distribución de la muestra según lugar de residencia de los pacientes con diagnóstico de paracoccidioidomicosis VIH positivos y VIH negativos. Hospital Universitario de Caracas 1989 – 2004**

Lugar	VIH +		VIH -	
	N	%	N	%
Caracas	4	50,0	6	16,7
Miranda	1	12,5	17	47,2
Aragua	1	12,5	5	13,9
Trujillo	1	12,5	1	2,8
Portuguesa	0	0,0	2	5,6
Vargas	0	0,0	2	5,6
Bolívar	0	0,0	1	2,8
No precisa	1	12,5	2	5,6
<b>Total</b>	<b>8</b>	<b>100,0</b>	<b>36</b>	<b>100,0</b>

p = 0,675

En relación al lugar de nacimiento, se encontró que en el grupo con infección por VIH/SIDA la mayoría habían nacido en Caracas y Trujillo con 25% respectivamente, siguiéndole los estados Táchira y Monagas con 12,5%. En contraste el 25% de los pacientes VIH negativos habían nacido en el estado Miranda seguido de Caracas en el 22,2% (Tabla3).

**Tabla 3**

**Distribución de la muestra según lugar de nacimiento de los pacientes con diagnóstico de paracoccidioidomicosis VIH positivos y VIH negativos. Hospital Universitario de Caracas 1989 – 2004**

<b>Lugar</b>	<b>VIH +</b>		<b>VIH -</b>	
	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Caracas	2	25,0	8	22,2
Trujillo	2	25,0	3	8,3
Táchira	1	12,5	3	8,3
Monagas	1	12,5	0	0,0
Exterior	1	12,5	2	5,6
Miranda	0	0,0	9	25,0
Aragua	0	0,0	4	11,1
Guárico	0	0,0	1	2,8
Zulia	0	0,0	1	2,8
Sucre	0	0,0	1	2,8
Portuguesa	0	0,0	2	5,6
No precisado	0	0,0	2	5,6
<b>Total</b>	<b>8</b>	<b>100,0</b>	<b>36</b>	<b>100,0</b>

p = 0,747

En relación a la exposición al *Paracoccidioides brasiliensis*, fue posible conseguir esta información solo en las historias de 5 pacientes con infección por VIH/SIDA, determinándose que 3(60%) habían estado expuestos al hongo, por proceder o haber vivido en un área rural. Solo se encontró el dato de exposición al hongo en 24 historias de pacientes sin infección por VIH/SIDA, de ellos se

encontró en 20 (83,3%) que tenían antecedentes de exposición a *Paracoccidioides brasiliensis*. No hubo diferencias significativas entre los grupos (tabla 4).

**Tabla 4**

**Antecedentes de exposición al *Paracoccidioides brasiliensis* de los pacientes con diagnóstico de paracoccidioidomicosis VIH positivos y VIH negativos. Hospital Universitario de Caracas 1989-2004**

Exposición	VIH +		VIH -	
	N	%	n	%
Positiva	3	60,0	20	83,3
Negativa	2	40,0	4	16,7
<b>Total</b>	<b>5</b>	<b>100,0</b>	<b>24</b>	<b>100,0</b>

p exacta de Fisher = 0,269

En la tabla número 5 se muestra los métodos utilizados para el diagnóstico de PMC en los pacientes del estudio. Encontrándose en el grupo con infección por VIH/SIDA que el diagnóstico se realizó principalmente mediante la realización de biopsias. En los pacientes VIH negativos el diagnóstico se realizó principalmente por biopsias y estudios serológicos, varias de estas pruebas diagnósticas pudieron resultar positivas en un mismo paciente. Las serologías fueron positivas en un porcentaje mayor en los pacientes VIH negativos con respecto a los pacientes VIH positivos, 2 casos con infección por VIH/SIDA a quienes se les realizó inmunodifusión doble, reportaron diluciones de 1:25 y de 1:2. Se aisló *P. brasiliensis* en 4 pacientes 1 del grupo con infección VIH/SIDA y en 3 de del grupo sin VIH.

**Tabla 5**

**Distribución de los pacientes con diagnóstico de paracoccidioidomicosis VIH positivos y VIH negativos según las pruebas diagnósticas. Hospital Universitario de Caracas 1989-2004**

Pruebas diagnósticas	VIH + (n = 8)		VIH - (n = 36)		P
	N	%	N	%	
Serologías	2	25,0	19	52,8	0,302
Cultivos	1	12,5	3	8,3	0,757
Biopsias*	7	87,5	24	66,7	0,459
Directos	1	12,5	17	47,2	0,159

\*de estas 3 fueron autopsia.

El *Paracoccidioides brasiliensis* en pacientes con VIH/SIDA, se diagnóstico por las biopsias realizadas en 4 muestras de ganglios y en 2 muestras de pulmón que representan un 50% y 25,0% respectivamente. Además se encontró el hongo en las biopsias de mucosa oral, piel, sistema nervioso central (SNC), bazo, médula ósea representando el 12,5% de las muestras respectivamente. En contraste, en los pacientes VIH negativos se encontró el hongo principalmente en biopsias de mucosa oral (27,8%), cuerdas bucales y ganglios en 13,9% respectivamente (Tabla 6).

**Tabla 6**

**Diagnóstico de Paracoccidioidomicosis por biopsias según tipo de muestra en los pacientes VIH positivos y VIH negativos. Hospital Universitario de Caracas 1989-2004**

Biopsia	VIH + (n = 8)		VIH - (n = 36)		P
	N	%	N	%	
Ganglios	4	50,0	5	13,9	0,071
Pulmón*	2	25,0	1	2,8	0,139
SNC*	1	12,5	1	2,8	0,798
Mucosa oral	1	12,5	10	27,8	0,652
Médula ósea	1	12,5	0	0,0	n/a
Piel	1	12,5	2	5,6	0,944
Bazo*	1	12,5	0	0,0	n/a
Cuerdas vocales	0	0,0	5	13,9	n/a

n/a: no aplicable

Autopsias\*

Se evidenció en las biopsias de Ganglios linfáticos, tejido pulmonar y mucosa oral, del grupo sin infección por VIH, la presencia de granulomas constituidos por células epiteloides, células inflamatorias mononucleares, polimorfonucleares y células gigantes multinucleadas algunas de tipo langhans. A diferencia de los estudios histológicos del grupo con VIH/SIDA, donde las esporas de *P. brasiliensis* se encontraban diseminadas en los tejidos.

Con respecto a la distribución de exámenes directos de distintos tejidos o secreción realizados en los pacientes incluidos en el estudio, se encontró que 2 (25%) del grupo con infección por VIH/SIDA tenía reportada *Paracoccidioides brasiliensis* en muestras de mucosa oral (Tabla 7).

**Tabla 7**

**Diagnóstico de Paracoccidioidomicosis por examen directo según tipo de muestra en los pacientes VIH positivos y VIH negativos. Hospital Universitario de Caracas 1989-2004**

Directos	VIH + (n = 8)		VIH - (n = 36)		P
	N	%	N	%	
Mucosa oral	2	25,0	12	33,3	0,459
Espuito	0	0,0	4	11,1	0,757
Pus	0	0,0	2	5,6	0,798

Se evidenció que en los pacientes con PMC e infección por VIH/SIDA los signos y síntomas más frecuentemente encontrados fueron fiebre, adenomegalias, cefalea, diarrea, hepatomegalia y dolor abdominal resultando todos estos estadísticamente significativos con una  $p < 0,05$ . En los pacientes VIH negativos el hallazgo estadísticamente significativo fue la presencia de lesiones en la mucosa oro- faríngea. Adicionalmente es importante resaltar que el 75% de los pacientes VIH positivo presentó pérdida de peso e igualmente esos pacientes presentaron tos, expectoración y lesiones en piel en un 50%, este hallazgo sin embargo no fue estadísticamente significativo. Tos y disnea fueron reportados en porcentajes elevados en los pacientes VIH negativos, pero sin significación estadística (Tabla 8).

**Tabla 8**

**Manifestaciones clínicas observadas en los pacientes con diagnóstico de paracoccidioidomicosis VIH positivos y VIH negativos. Hospital Universitario de Caracas 1989 – 2004**

Signos y síntomas	VIH + (n= 8)		VIH – (n = 36)		P
	N	%	N	%	
Fiebre	8	100,0	20	55,6	< 0,05
Pérdida de peso	6	75,0	15	41,7	NS
Adenomegalias	6	75,0	11	30,6	< 0,05
Cefalea	4	50,0	4	11,1	< 0,05
Tos	4	50,0	23	63,9	NS
Expectoración	4	50,0	11	30,6	NS
Lesión en piel	4	50,0	9	25,0	NS
Diarrea	3	37,5	1	2,8	< 0,05
Lesión en orofaringe	3	37,5	27	75,0	< 0,05
Hepatomegalia	3	37,5	0	0,0	< 0,05
Disnea	2	25,0	17	47,2	NS
Ruidos adventicios	2	25,0	11	30,6	NS
Esplenomegalia	2	25,0	2	5,6	NS
Palidez	1	12,5	4	11,1	NS
Dolor abdominal	1	12,5	0	0,0	< 0,05
Constipación	0	0,0	0	0,0	n/a
Lesión nasal	0	0,0	2	5,6	NS
Ictericia	0	0,0	0	0,0	n/a
Ascitis	0	0,0	1	2,8	NS

n/a: no aplica, NS: no significativa

En la tabla 9 se muestran los hallazgos radiológicos en 18 de los 35 pacientes con PMC y sin infección por VIH. De las cuales 8 fueron descritas como infiltrado intersticial difuso bilateral, 4 infiltrado reticular travecular, 2 radiopacidad

nodular difusa, 2 normales ,1 lesión nodular única, 1 radiopacidad micronodular difusa. En el grupo con infección por VIH/SIDA se encontró en un solo paciente el reporte de radiografía y fue descrita como normal (Tabla 9).

**Tabla 9**

**Hallazgos radiológicos en pacientes VIH negativos y Paracoccidioidomicosis .Hospital Universitario de Caracas 1989 – 2004**

<b>Hallazgos</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Infiltrado intersticial difuso	8	44,4
Infiltrado reticular travecular	4	22,2
Radiopacidad nodular difusa	2	11,1
Normal	2	11,1
lesión nodular única	1	5,5
Radiopacidad micronodular difusa	1	5,5
Cavitaciones	0	0,0
<b>Total</b>	<b>18</b>	<b>100,0</b>

La tomografía como método auxiliar de diagnóstico fue reportada en la historia de 7 pacientes sin infección por VIH y mediante este estudio se evidenciaron lesiones óseas de columna lumbar en 2 casos, adenomegalias en tórax y abdomen en 4 casos y de cráneo en un paciente que reportaba una lesión descrita como área hipodensa con edema perilesional localizada en parénquima cerebral. En el grupo con infección por VIH/SIDA se reportó 1 paciente que presentaba una lesión similar a la descrita, observada en RMN y TAC de cráneo.

En los pacientes del estudio se observó la ocurrencia de otras infecciones las cuales se describen en la tabla 10. Cuatro de los pacientes con

paracoccidioidomicosis e infección por VIH/SIDA tenían otra infección asociada, uno con tuberculosis, uno con candidiasis, uno criptococosis y uno que presentaba infección múltiple por *Citomegalovirus* (CMV), *Criptococcus Spp* y *Toxoplasma Spp* con un porcentaje de 12,5% respectivamente, no resultando estos datos estadísticamente significativos. En general se resalta el hecho de que los porcentajes de estas otras infecciones asociadas en los pacientes VIH negativos ocurrieron en un número menor que en los pacientes VIH positivos, aun cuando esto no fue estadísticamente significativo. En el grupo VIH positivo se observó 2 casos de infección por *Criptococcus Spp* (Tabla 10).

**Tabla 10**

**Porcentajes de ocurrencia de otras infecciones presentes en los pacientes con diagnóstico de paracoccidioidomicosis VIH positivos y VIH negativos. Hospital Universitario de Caracas 1989 – 2004**

Enfermedades	VIH + (n = 8)		VIH – (n = 36)		P
	N	%	N	%	
Tuberculosis	1	12,5	1	2,8	NS
Candidiasis	1	12,5	1	2,8	NS
Criptococosis	1	12,5	0	0,0	NS
Infección múltiple*	1	12,5	0	0,0	NS
Cisticercosis	0	0,0	1	2,8	NS

\* Paciente coinfectado con toxoplasmosis, paracoccidioidomicosis, citomegalovirus y criptococosis

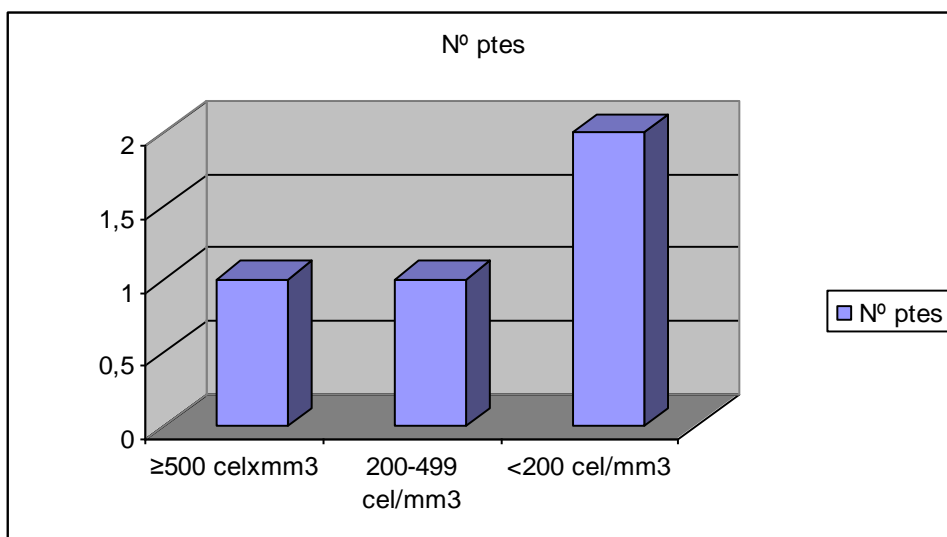
Ns: no significativa

Se encontraron los datos de carga viral y CD4 en 4 (50%) de los pacientes con PMC e infección por VIH/SIDA, 1 con CD4 que reportó 97 células/mm<sup>3</sup>, 1

con CD4 que reportó 348 células/mm<sup>3</sup> y CV: 114686 copias de RNA/ml, 1 con CD4 que reportó 34 células/mm<sup>3</sup> y 1 con CD4 que reportó 505 células/mm<sup>3</sup> y CV: 21000 copias de RNA/ml<sup>3</sup>. Grafico 1

**Grafico 1**

**Distribución según CD4 de pacientes con VIH/SIDA del estudio con diagnóstico de paracoccidioidomicosis VIH positivos. Hospital Universitario de Caracas 1989-2004**



Fuente: instrumento de recolección de información

#### CD4

Los antimicóticos más usados en el grupo de pacientes con PMC e infección por VIH/SIDA fueron anfotericina B e itraconazol, encontrándose en un 65% y 37,5% de la muestra respectivamente. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos del estudio (Tabla 11).

**Tabla 11**

**Tipo de tratamientos utilizados en los pacientes con diagnóstico de paracoccidioidomicosis VIH positivos y VIH negativos. Hospital Universitario de Caracas 1989-2004**

Tratamientos	VIH + (n = 8)		VIH - ( = 36)		P
	N	%	N	%	
Anfotericina B	5	62,5	10	27,8	0,144
Itraconazol	3	37,5	26	72,2	0,147
TMP/SMX	1	12,5	0	0,0	0,404
Fluconazol	0	0,0	4	11,1	0,757
Ketaconazol	0	0,0	4	11,1	0,757

No se encontró reportado en las historias de los pacientes con infección por VIH/SIDA el uso de profilaxis con TMP/SMX. Solo 2 pacientes con infección por VIH/SIDA recibía tratamiento con antirretrovirales (ARV) 1 con zidovudina ( AZT), lamivudina (3TC) e Indinavir que tenía reportado CD4 reportaron 97 células/ul. Y otro con AZT, 3TC y efavirenz que tenía reportado CD4 en 348 células/mm<sup>3</sup> y CV: 114686 copias de RNA x ml<sup>3</sup>.

Se observó una alta letalidad en los pacientes con PMC e infección por VIH/SIDA resultando este dato estadísticamente significativo  $p < 0,05$  (tabla 12).

**Tabla12**

**Mortalidad de los pacientes con paracoccidioidomicosis VIH positivos y VIH negativos. Hospital Universitario de Caracas. 1989 – 2004.**

<b>Muerte</b>	<b>VIH +</b>		<b>VIH -</b>	
	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
*Si	5	62,5	1	2,8
No	3	37,5	35	97,2
<b>Total</b>	<b>8</b>	<b>100,0</b>	<b>36</b>	<b>100,0</b>

p = 0,002

## DISCUSIÓN:

PCM es una enfermedad sistémica, que causa una gran cantidad de casos en los países donde es endémica. Sin embargo, es infrecuente la coinfección con el virus del VIH, aún cuando esta epidemia va en ascenso <sup>(1,36)</sup>. La tasa anual de incidencia de PMC en Brasil varía desde 10 a 30/ millón de habitantes <sup>(24)</sup>. Los datos de 2010 de ONU- SIDA indican que existen 1.400.000 personas infectadas por el virus del VIH en Latinoamérica, y una de cada tres personas infectadas viven en Brasil, sin embargo no se reporta un gran número de casos con ambas patologías allí <sup>(1,11,12,15,21,22,36,67)</sup>. En ese país se reportó para el año 1992, con datos provenientes del Ministerio de Sanidad, una incidencia estimada de PMC y VIH de 0.09% <sup>(68)</sup>. Paniago y col., encontraron en el año 2003, nueve casos de PMC y VIH en un estudio clínico- epidemiológico de 422 casos de PMC realizado en Mato Grosso del Sur, Brasil <sup>(22)</sup>. Benard y col., realizaron una revisión de casos publicados en la literatura, y encontraron 79 pacientes con PMC e infección por VIH/SIDA, de los cuales 75 eran provenientes de Brasil, 1 de Ecuador, 2 de Colombia y 1 de Venezuela <sup>(21)</sup>.

En el Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel” de Venezuela, se realizó un estudio de inmunodiagnóstico, donde se procesaron 583 muestras procedentes de pacientes con SIDA, en el cual se reportó que 113 muestras (19,4%) resultaron positivas para el diagnóstico de micosis, y la distribución por patología fue la siguiente: Histoplasmosis 57(50,4%), Criptococosis 48 (42,5%), PMC 5 (4,4%), Aspergilosis 2 (1,8%) y Coccidioidomicosis 1 (0,9%) <sup>(39,69)</sup>. Según la casuística de este mismo instituto sobre micosis profundas sistémicas en pacientes sin VIH/SIDA realizada durante los años 1997-2001, la micosis más frecuente en Venezuela fue la PMC<sup>(70)</sup>. En este estudio, realizado con un diseño retrospectivo transversal de revisión de historias clínicas y autopsias de pacientes con diagnóstico de PMC, en el HUC y el IAP de la UCV, durante un lapso de 15 años, solo fue posible identificar ocho casos con PMC e infección por VIH/SIDA. Carvajal y col., en un estudio de diseño similar realizado en el HUC, donde se analizaron 500 pacientes con infección por VIH/SIDA, solo encontraron dos pacientes con diagnóstico de PMC <sup>(13)</sup>.

El primer caso de la coinfección fue publicado por Goldani y col., en 1989. Se trataba de un paciente, masculino, heterosexual que presentaba linfadenopatías, pérdida de peso, fiebre, cefalea y una lesión papular en piel de región maleolar derecha. El diagnóstico de PCM se hizo a partir de una muestra de secreción de un nódulo linfático <sup>(2)</sup>.

En el presente estudio se encontró que el promedio de la edad de los pacientes con PCM e infección por VIH/SIDA fue de 34 años y este dato coincide con lo reportado por otros autores para la forma crónica de la enfermedad <sup>(22-24,35-38)</sup>.

En relación al género, se observó una mayor proporción de hombres con respecto a las mujeres en ambos grupos del estudio, encontrándose que el 100% de los pacientes con VIH/SIDA fueron hombres, tal como ha sido reportado en la literatura para la forma crónica de la PCM <sup>(22-28,35-38,41)</sup>. Estos resultados son similares a los obtenidos por Paniago y col., en un estudio de 12 casos de PCM y SIDA en Brasil en el año 2005, donde el 100% de los pacientes eran hombres <sup>(11)</sup>. Sin embargo, Benard y col., reportaron una proporción de mujeres a hombres de 3,3:1 planteando la hipótesis de que las deficiencias de estrógenos en las mujeres pudieron ser la causa de este hallazgo <sup>(21)</sup>. La marcada diferencia entre géneros vistas en adultos puede ser explicada por la acción inhibitoria de los estrógenos en la transición de la fase de conidio o micelio a la fase levaduriforme, como lo sugieren series de pacientes y experimentos realizados en ratones <sup>(24, 41, 42, 71)</sup>.

Con respecto a los hábitos psicobiológicos en este estudio encontramos un 88,9% de casos con el hábito de fumar resultando este dato significativo en los pacientes sin infección por VIH/SIDA, lo cual ha sido reportado por otros autores <sup>(15-17)</sup>. De forma resaltante aunque no significativa estadísticamente se encontró este hábito en 50% de los casos del grupo con infección por VIH/SIDA. Ribeiro y col., en un estudio realizado en 60 pacientes con micosis sistémicas y VIH/SIDA en Brasil en el año 2009 reportaron 74,5% de casos que tenían este antecedente <sup>(12)</sup>.

En nuestra investigación observamos que el consumo de bebidas alcohólicas estaba presente en el 75% de los casos del grupo con infección por VIH/SIDA. Rivero y col., en su estudio encontraron este hábito en el 67,3% de los casos y evidenciaron que estaba asociado a mayor riesgo muerte en estos pacientes <sup>(12)</sup>. En este trabajo se observó que la mayoría de los pacientes VIH positivos eran heterosexuales a diferencia de lo reportado por Goldani y col. <sup>(1)</sup>. Las ocupaciones u oficios que se han relacionado con la infección por *P. brasiliensis* son aquellas que tienen que ver con la actividad agrícola o movimientos de tierra para la construcción en zonas endémicas <sup>(23-28)</sup>. En este estudio no se encontró una relación entre la ocupación y el riesgo de adquirir la enfermedad en los dos grupos del estudio, resultados similares a los nuestros fueron reportados por Goldani y col. <sup>(1)</sup>. Contrario a este estudio Silva- Vergara y col., en su investigación de PMC y VIH encontraron que todos los casos tenían el antecedente de haber vivido o trabajado en una zona rural <sup>(16)</sup>. Pensamos que el presente estudio muestra limitaciones para llegar a una conclusión con respecto a este tema, dado que se trata de un estudio retrospectivo y en muchos de los casos no se pudo corroborar la información en las historias.

En este estudio se observó que la mayoría de los pacientes con VIH/SIDA habían vivido en Caracas o en el estado Trujillo y que el 50% provenía de Caracas. Como ha sido referido en la literatura estos dos estados se encuentran entre las zonas endémicas para PMC en el país <sup>(28,31)</sup>. Además en Venezuela existe un desplazamiento constante de la población de las zonas rurales a las zonas urbanas en busca de trabajo o recreación, por lo que es difícil precisar donde pudieron haberse infectado estos pacientes, así mismo en el país hay una amplia distribución de *P. brasiliensis* y aun se desconoce el hábitat del hongo <sup>(23-28,31)</sup>.

Cuando se evaluó el antecedente de exposición a *P. brasiliensis* observamos que no todos los pacientes correspondientes al grupo con VIH/SIDA habían vivido en áreas rurales. Lo que corrobora que a pesar que la micosis ha sido considerada siempre una enfermedad rural, ésta puede ocurrir en habitantes de áreas urbanas. Pérez y col., reportaron que el 70% de los pacientes procedían

de zonas urbanas y 30% de zonas rurales <sup>(72)</sup>. Coincidiendo con lo hallado en nuestro estudio Benard y col., encontraron 8 pacientes que residían en áreas urbanas y no tenían antecedentes de haber realizado actividades en áreas rurales para el tiempo del diagnóstico <sup>(21)</sup>.

En la literatura se recomienda la biopsia como un método confiable para el diagnóstico de la PMC <sup>(24,25, 27)</sup>. En este estudio se encontró que la biopsia fue el método más empleado para hacer el diagnóstico en ambos grupos de pacientes y fueron las muestras de ganglios linfáticos de donde se observó con más frecuencia el *P. brasiliensis* en los pacientes con VIH/SIDA. Hallazgos parecidos refieren Goldani y col., reportando en su investigación que las biopsias y los cultivos constituyeron los estudios más usados para el diagnóstico de esta micosis. En ese estudio las muestras obtenidas por aspirado de nódulos linfáticos y biopsias de piel fueron las más utilizadas para diagnóstico <sup>(1)</sup>. Paniago y col., en su investigación reportaron haber hecho el diagnóstico por examen directo en el 66% de los casos <sup>(11)</sup>. Estos mismos autores plantean que la posibilidad de hallar *P. brasiliensis* depende más de la muestra utilizada que del tipo de examen realizado <sup>(22)</sup>.

En los estudios anatomopatológicos se observó que las muestras de tejido ganglionar, pulmonar y de mucosa oral realizados en los pacientes con VIH/SIDA de este trabajo, que el *P. brasiliensis* estaba presente en forma diseminada en los tejidos y se evidenció la ausencia de formaciones granulomatosas como ha sido descrito por Benard y col. <sup>(43)</sup>. Como refiere la literatura la formación de granulomas esta relaciona con una respuesta inmune efectiva en el control de la enfermedad, que corresponde al tipo de respuesta celular Th1. La respuesta tipo th2 esta relacionada con una alterada respuesta del macrófago que conlleva a la progresión de esta micosis <sup>(54)</sup>. En los pacientes sin infección con VIH, independientemente de la forma de la PMC, se ha demostrado que existe enfermedad diseminada, pero en la forma crónica evoluciona más lentamente <sup>(24)</sup>. Estos Hallazgos en las biopsias son evidencia de que la infección por VIH/SIDA, produce una alteración en la respuesta inmune celular del huésped, que permite que la PMC progrese en más corto tiempo y se desarrolle una enfermedad más

grave, como se observa en la forma aguda de la PMC, teoría que fue planteada por Benard y col. <sup>(21)</sup>. Otro hecho que pudiera sustentar esta teoría, es que el promedio de edad encontrado en la mayoría de los estudios realizados en este grupo de pacientes se corresponde con el descrito clásicamente para la forma crónica de la enfermedad <sup>(1, 11,21)</sup>.

En esta investigación Se encontraron 2 casos con infección por VIH/SIDA a quienes se les realizó inmunodifusión doble, reportándose títulos altos en uno y bajo en el otro. Goldani y col., encontraron en su estudio títulos de anticuerpos bajos para *P. brasiliensis*, en 3 de 5 pacientes <sup>(1)</sup>. Contrario al presente trabajo, Reviakina y col., hallaron títulos mayores de 1:8 en 83% de los pacientes con VIH/SIDA, diagnosticados con el método de inmunodifusión <sup>(73)</sup>. En la literatura consultada se recomienda la realización de inmunodifusión doble, ELISA y contraímmunoelectroforesis para diagnóstico en los pacientes con PMC y VIH/SIDA, pero se sugiere realizar estas 3 pruebas simultáneamente para optimizar el diagnóstico <sup>(59)</sup>. Estos exámenes pueden resultar costosos para el paciente, pero son una alternativa cuando se necesita un diagnóstico rápido <sup>(59)</sup>. Las pruebas serológicas específicas tienen importancia no solo como auxilio diagnóstico, sino también para evaluar la respuesta del hospedero al tratamiento específico <sup>(35,58)</sup>. Actualmente están disponibles en diferentes servicios de referencias los métodos de inmunodifusión doble, contraímmunoelectroforesis, inmunofluorescencia indirecta, ensayo inmunoenzimático e inmunoblot <sup>(35,58)</sup>. Utilizando técnicas bien estandarizadas usando antígenos adecuados, estas pruebas tienen una sensibilidad entre 85 a 100 % en los pacientes sin infección por VIH. Los títulos de anticuerpos se correlacionan con la gravedad de las formas clínicas de la enfermedad, siendo más elevado en la forma aguda/ sub-aguda de la enfermedad <sup>(58)</sup>. Casos de PMC con resultados falsos negativos, son observados en la mayoría de las veces asociados con lesiones localizadas y en hospederos con SIDA e inmunosuprimidos <sup>(58)</sup>. La especificidad de las diferentes pruebas serológicas varía entre 85% a valores máximos de 100%, independientemente de la prueba utilizada <sup>(58)</sup>. Resultados falsos negativos pueden ocurrir con sueros de pacientes con histoplasmosis y aspergilosis <sup>(38,40)</sup>.

Recomendándose inmunodifusión doble o cualquier otra prueba cuyos sueros sean titulados, para evaluar la respuesta terapéutica, una vez que los títulos de anticuerpos disminuyen progresivamente con un control clínico de la enfermedad (13,38). Un descenso de los títulos, negativización o estabilización en la dilución de 1: 2 o menos, es considerado predictor o criterio de cura serológica. Algunos pacientes pueden presentar títulos por debajo de 1:4, en estos casos el criterio serológico por inmunodifusión tiene un valor limitado para el seguimiento del tratamiento (35, 58,60).

Recursos adicionales para el serodiagnóstico no se encontraran ampliamente disponibles en centros de referencia o de pesquisa (35). El método de ELISA representa una alternativa para el serodiagnóstico de PMC, más rápido y más apropiado, para examinar grandes números de sueros (58). La técnica es sensible, pero su especificidad menor que la inmunodifusión. La inmunodifusión exige una cuidadosa estandarización e interpretación de los resultados positivos. Una reacción de inmunodifusión permite especificar los tipos de anticuerpos séricos contra diversos determinantes antigénicos del hongo. Otra forma de abordaje diagnóstico consiste en la demostración de anticuerpos u antígenos de otros fluidos incluyendo liquido cefalorraquídeo, lavado broco- alveolar u orina (58, 62,74).

En cuanto a los estudios de antigenemia, Marque da Silva y col., realizaron el seguimiento de 23 pacientes con diagnóstico de PMC en tratamiento con itraconazol por un tiempo entre 8 -12 meses, comparando los métodos de ELISA e Inmunodifusión, usando el antígeno gp43, demostrando que el método de ELISA es efectivo para el seguimiento de pacientes en tratamiento por PMC (75). Sin embargo, otro estudio realizado por Albuquerque y col., usando el método de ELISA, tratando tanto el antígeno gp43 como lo sueros de los pacientes con técnicas para evitar los resultados de pruebas cruzadas con otros hongos, encontraron que la sensibilidad variaba entre 68 a 85%. (74).

Gómez y col., usando reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para diagnóstico de PMC, para detectar DNA de *P. brasiliensis* en esputo, resultó tener alta sensibilidad y especificidad (42). Marquez y col., en otro estudio realizado en

27 pacientes, comparando el método de ELISA y el método de inmunodifusión doble usando antígenos y anticuerpos, en muestras de suero y de secreción obtenida a través de lavado bronquio-alveolar, reportaron resultados positivos en todos los casos en los que se usó el método de ELISA<sup>(76)</sup>.

En el examen micológico, el cultivo es el método que se utiliza para demostrar la presencia del hongo patógeno<sup>(23-25,31)</sup>. En este trabajo se encontró solo un cultivo positivo para *P. brasiliensis* en un paciente con VIH/SIDA y se trató de una muestra de médula ósea. Esto pudo haberse debido a ausencia del reporte o de la realización de los cultivos, siendo este hecho una limitación para nuestro estudio. Goldani y col., encontraron reportes de cultivos positivos para *P. brasiliensis* en sangre de 27 casos y en médula ósea en 15 casos<sup>(1)</sup>. Lo que demuestra que en los pacientes con HIV/SIDA los hemocultivos y los mielocultivos son un buen recurso para diagnosticar el *P. brasiliensis*.

Las manifestaciones clínicas más frecuentemente encontradas en los pacientes con PMC e infección por VIH/SIDA de este estudio fueron: fiebre, cefalea, diarrea, adenomegalia, hepatomegalia y dolor abdominal, descritos en la forma aguda de la enfermedad, sin embargo, también se observó lesión en orofaringe, tos y expectoración, descritos en la forma crónica. Estas manifestaciones clínicas de la forma crónica de la enfermedad se apreciaron en la mitad de los pacientes con infección por VIH/SIDA en comparación con los del grupo sin VIH, donde la lesión en orofaringe estaba presente en el 75% de los casos. En Venezuela, Sandoval y col., reportaron en el año 2002 un paciente que presentaba disnea, fiebre y pérdida de peso<sup>(20)</sup>. Pérez y col., en un reporte de casos de PMC juvenil publicado en el año 2010 encontraron fiebre (72%), adenomegalia (64%), hepatomegalia (48%) esplenomegalia (44%) y dolor abdominal en el (8%) de los casos<sup>(72)</sup>. Benard y col., encontraron en pacientes con infección por VIH/SIDA enfermedad diseminada con muchas características de la forma aguda en 77% de los casos y afectación del trato respiratorio superior o inferior en el 55% de estos<sup>(21)</sup>. Estos hallazgos fueron bastante similares a los nuestros.

En esta investigación se encontraron lesiones en piel en el 50% de los pacientes con VIH/SIDA, Iguales resultados a los hallados en este estudio fueron observados por Paniago y col., que describieron haber encontrado en todos sus pacientes lesiones pápulo- nodulares <sup>(11)</sup>. Sin embargo, Las lesiones encontradas en los 4 pacientes de nuestro estudio con VIH/SIDA se caracterizaron por úlceras, lesiones tipo pápulas umbilicadas, maculas hiperpigmentadas y placas hiperpigmentadas, queratósicas y descamativas respectivamente, contrario a lo hallado por paniago y col., <sup>(11)</sup>. Se pudo corroborar en nuestro estudio que las lesiones en piel son frecuentes en los pacientes con VIH/SIDA como ha sido descrito por otros autores <sup>(1, 11,21)</sup>.

En la literatura se menciona que la frecuencia de PMC en Sistema Nervioso Central (SNC) es baja y varía entre un 9,9% a un 27% <sup>(23,51-53)</sup>. Goldani y col., reportaron, en una revisión de casos de PMC y SIDA del año 1995, un paciente con meningitis que presentaba cefalea y alteración del estado mental <sup>(1)</sup>. En este estudio se reportó cefalea en un 50% de los casos con infección por VIH/SIDA en comparación con el grupo sin infección VIH, en el que se halló este síntoma en el 11% de los casos y así mismo se evidenció *P. brasiliensis* en SNC en 2 casos, uno en el grupo sin infección VIH y otro en el grupo con VIH/SIDA. No encontramos en la literatura nacional reportes de casos de PMC y SIDA en SNC.

En esta investigación se encontró mayor frecuencia de diarrea y dolor abdominal en el grupo de pacientes con VIH/SIDA, hallado en 37, 5% de los casos, desconocemos si este síntoma fue atribuible a la PMC o podría ser debido a otras patologías que afectan el tracto gastrointestinal en la infección por VIH/SIDA. Contrario a lo encontrado por nosotros Goldani y col., reportaron en su serie, un paciente que presentaba diarrea <sup>(1)</sup>. Como ha sido ampliamente descrito en la literatura estos signos y síntomas se observan con más frecuencia en la forma aguda de la enfermedad <sup>(22,23, 35,36)</sup>.

En relación a los métodos de imágenes realizados a los pacientes de este estudio, hay que destacar que a pesar que se reportó un alto porcentaje de pacientes de ambos grupos con tos, expectoración y disnea, solo se realizaron radiografías del tórax en 19 de los casos. La lesión intersticial fue el hallazgo

radiológico encontrado con más frecuencia en los pacientes sin VIH/SIDA y esto coincide con lo reportado por otros autores <sup>(44,45)</sup>. En la literatura se describe que en pacientes con enfermedad crónica activa, las radiografías de tórax revelan infiltrados intersticiales la mayoría de las veces, seguida de lesión mixta con patrones de infiltrados lineales y nodulares, a veces confluentes, que se encuentra preferentemente en los campos pulmonares central e inferior, y con frecuencia de forma bilateral y simétrica <sup>(36)</sup>. Estudios revisados de pacientes con PMC aguda y crónica, describen que han sido observados patrones radiológicos que revelan lesiones: Intersticiales, alveolares, nodulares, cavitaciones, derrames pleurales, neumotórax, enfisemas entre otros <sup>(44,45)</sup>.

En este estudio, en un solo paciente del grupo con infección VIH/SIDA se reportó la radiografía del tórax, la cuál resultó normal. Este hallazgo ha sido observado en otros casos de PMC y VIH/SIDA reportados en la literatura <sup>(3,18)</sup>. Paniago y col., encontraron un patrón pulmonar intersticial en el 58% de los casos, hallando derrame pleural en un paciente <sup>(11)</sup>. En estudios recientes se demostró afectación pulmonar en todos los casos con PMC independientemente de la forma clínica de la enfermedad con el uso de Galio 67<sup>(46)</sup>. Tomografías de tórax de alta resolución realizadas en pacientes con PMC pulmonar crónica describen como patrones más frecuentes: engrosamiento interlobar septal, engrosamiento intersticial peribroncovascular, nódulos centrolobulillares, aspecto de vidrio esmerilado, líneas parenquimatosas, áreas de enfisema y cavernas <sup>(77)</sup>.

En este trabajo se reportó 1 paciente con VIH/SIDA que presentaba una lesión descrita como un área hipodensa con reforzamiento, única, localizada en parénquima cerebral (datos no mostrados), observada por TAC y RMN. Almeida y col., en un estudio realizado en 24 pacientes con PMC en SNC encontraron compromiso de los hemisferios cerebrales en 69%, 25% localizadas en cerebelo, 25% en tronco encefálico y 4% en medula espinal, 65% caracterizadas por imágenes hipodensas con reforzamiento del contraste, anular o nodular, causado por el edema perilesional <sup>(51)</sup>. Lesiones similares fueron descritas por Paniago y col., en 6 de sus pacientes <sup>(22)</sup>. Los métodos de imagen usados para la evaluación del sistema nervioso central; tomografía o resonancia magnética nuclear, son

útiles para sospechar el diagnóstico de PMC en SNC en zonas endémicas, pero no son específicos <sup>(51)</sup>.

En este estudio se encontraron 4 casos que describían en tomografías de tórax y abdomen la presencia de adenomegalias en pacientes sin infección por VIH/SIDA. Pedro y col., publicaron 2 casos con infección por VIH/SIDA que presentaban adenomegalias observadas en TAC de abdomen <sup>(3)</sup>.

Se describieron en este estudio lesiones osteo-artrosicas en columna lumbar observadas en dos pacientes sin infección por VIH/SIDA. La literatura consultada refiere que las lesiones óseas son observadas, mediante radiografías, en un rango que va de 5,9% a 27% de los casos, observándose solo un 4% en la columna vertebral <sup>(50)</sup>. Benard y col., reportaron haber hallado lesión osteo-articular en 18% de los casos <sup>(21)</sup>. Paniago y col., hallaron lesión ósea en la radiografía de tórax de un paciente <sup>(11)</sup>. Castro y col., reportaron un paciente que presentaba múltiples lesiones en los huesos de las manos, brazos, piernas, pies y hueso craneano <sup>(78)</sup>.

Cuando se evaluaron las coinfecciones más frecuentemente asociadas a la PMC en ambos grupos de pacientes en este estudio, se encontró en primer lugar candidiasis y tuberculosis, pero en el grupo con infección por VIH/SIDA se observó también criptococosis, además se encontró un paciente en este grupo que tenía al mismo tiempo candidiasis, toxoplasmosis, CMV y criptococosis. Un paciente reportado por Sandoval y col., presentaba coinfección por candida <sup>(20)</sup>. Benard y col., encontraron PMC asociada a otras infecciones en 37% de los casos, describiendo que candidiasis y tuberculosis fueron las patologías más frecuentes <sup>(21)</sup>. Tuberculosis es la infección más frecuentemente asociada a PMC en pacientes inmunocompetentes <sup>(44, 45)</sup>. Goldani y col., también reportaron más casos con candidiasis y tuberculosis, además de otros casos con criptococosis, toxoplasmosis, CMV e histoplasmosis <sup>(1)</sup>. El hecho de haber hallado en este trabajo otras infecciones asociadas a PMC en el grupo con VIH/SIDA, probablemente se deba al estado de inmunosupresión de estos individuos.

En los estudios revisados se evidenció el escaso reporte de información de laboratorio útil para evaluar la condición inmunológica en los pacientes con

VIH/SIDA <sup>(34,47)</sup>. En nuestro estudio se encontró cuatro pacientes con reportes de valores de CD4, dos de ellos tenían CD4 por debajo de 200 células/mm<sup>3</sup> y los otros 2 tenían cifras por encima del valor mencionado. De los cuales uno tenía reportado valores de CD4 en 34 células/mm<sup>3</sup> y presentaba fiebre, pérdida de peso, adenopatías cervicales, lesiones en piel, hepatomegalia y tos. Otro paciente tenía conteo de CD4 97 células/mm<sup>3</sup> y presentaba fiebre, diarrea, hepatomegalias, lesiones en piel. El tercer paciente tenía CD4 en 500 células/mm<sup>3</sup> y presentó fiebre, hepatomegalia y lesiones en piel y se le aisló el *P. brasiliensis* en medula ósea y el cuarto de los pacientes que contaba con valores de CD4 de 348 células/mm<sup>3</sup>, presentaba fiebre, adenomegalia y lesión en la mucosa oral. Observamos que independientemente de la cantidad de células CD4, los 4 pacientes tenían manifestaciones de enfermedad diseminada donde predominaban signos y síntomas de la forma aguda de la enfermedad. Resultados similares a los nuestros fueron observados por Goldani y col., quienes encontraron que 15(59%) de 27 de sus pacientes presentaba otras enfermedades definitorias de SIDA para el momento del diagnóstico de PMC, pero en solo dos casos se encontró el reporte del conteo de CD4, uno con 67 células/mm<sup>3</sup> y otro con 354 células/mm<sup>3</sup> <sup>(1)</sup>. Bernard y col., reportaron 29 de los pacientes descritos en su estudio a quienes se le realizó conteo de CD4 y se encontró que la mayoría (86%) tenía menos de 200 CD4 células/mm<sup>3</sup> <sup>(21)</sup>.

En cuanto al tratamiento anfotericina B y TMP/SMX vía endovenosa son generalmente recomendados en los casos más graves y los compuestos imidazólicos como itraconazol, ketoconazol en los casos menos severos de la enfermedad <sup>(35)</sup>. El tratamiento que más se indicó en los pacientes con infección por VIH/SIDA de este estudio fue anfotericina B única o asociada a itraconazol. Se aprecia además que solo dos pacientes tenían terapia antirretroviral y ningún paciente había recibido profilaxis con TMP/SMX. Contrario a lo hallado en nuestro estudio Goldani y col., reportaron haber usado con más frecuencia regímenes únicos o combinados de TMP/SMX y anfotericina B <sup>(1)</sup>. Paniago y col., reportaron en su estudio que los esquemas más usados fueron TMP/SMX único o combinado con anfotericina B <sup>(11)</sup>. Goldani y col., no pudieron llegar a una

conclusión con respecto al régimen con mejor respuesta terapéutica en los pacientes con SIDA, pero sugirieron que es recomendable iniciar tratamiento antimicótico agresivo con anfotericina B seguido por terapia antirretroviral y profilaxis con TMP/SMX en estos pacientes para mejorar su pronóstico de vida <sup>(21)</sup>. Se presumen que la baja incidencia de pacientes con PMC y VIH/SIDA puede estar relacionada con el uso profiláctico de TMP/SMX para *Pneumocystis jiroveci* <sup>(1, 21,36)</sup>.

No existe hasta los momentos suficiente evidencia científica sobre la duración de la terapia con antimicóticos en los pacientes con VIH/SIDA <sup>(35)</sup>. Por otra parte, en las guías de tratamiento para enfermedades oportunistas nacionales o internacionales para manejo de los pacientes con SIDA no se hacen recomendaciones sobre el tratamiento de PMC, por no considerarse una enfermedad definitoria de SIDA <sup>(79-80)</sup>. Yasuda y col., en un consenso de PMC realizado en Brasil en el año 2006, propusieron mantener los antifúngicos por un tiempo indefinido en los pacientes con conteo de CD4 por debajo de 200 células xmm<sup>3</sup> y suspenderlos en aquellos pacientes en los que se demuestre la curación de la enfermedad y sus CD4 se eleven por encima de 200 célulasxmm<sup>3</sup>. Así mismo, se recomiendan evaluaciones periódicas para descartar recaídas en los pacientes con PMC <sup>(35)</sup>. No obstante son necesarios más estudios que validen esta recomendación.

Un estudio en Brasil reveló una tasa anual de mortalidad en pacientes con PMC de 1 a 45 por cada millón de habitantes <sup>(81)</sup>. En esta investigación se observó una mortalidad 62,5% de los casos con VIH/SIDA, demostrándose la alta mortalidad de esta enfermedad en este grupo, iguales resultados a los encontrados en nuestro trabajo fueron reportados por Paniago y col. <sup>(11)</sup>. Goldani y col., reportaron 30% de muertes en los pacientes estudiados y concluyeron que a pesar de la terapia específica con las drogas recomendadas la mortalidad es muy alta <sup>(21)</sup>. La alta mortalidad observada en este estudio pudo estar relacionada al deterioro inmunológico de los pacientes, aun cuando no fue posible contar con inmunofenotipaje en todos los casos, es posible inferir que se encontraban en un

estado avanzado de la enfermedad por VIH dada la presencia de enfermedades asociadas a SIDA como criptococosis, CMV, Toxoplasmosis y tuberculosis.

Apoyamos la hipótesis de otros autores donde se sugiere que debe haber más de un factor que condicione la aparición de PMC en pacientes con VIH/SIDA, además del antecedente de vivir o proceder de una zona endémica, también el estilo de vida de estas personas, su condición nutricional, la falta de profilaxis con TMP/SMX, y por último su misma condición inmunológica, juegan un papel decisivo para contraer la enfermedad <sup>(1,36)</sup>, igualmente estos factores pueden incidir en la evolución de los pacientes y su respuesta a la terapia antimicótica, pero hacen falta más estudios de casos que confirmen esta información.

Observamos que los pacientes con VIH/SIDA de este trabajo presentaban características demográficas propias de la forma crónica de la PMC, pero con manifestaciones clínicas que semejan a la forma aguda de esta patología, lo cual ha sido descrito por otros autores <sup>(1, 16,21)</sup>.

Venezuela es el tercer país de América Latina con mayor número de casos con PMC <sup>(24)</sup>, por lo que es posible esperar un mayor número de pacientes con PMC y VIH/SIDA. Por tal razón sugerimos que en los pacientes con VIH/SIDA que presentan signos y síntomas como: fiebre, pérdida de peso, lesiones diseminadas en piel, diarrea, cefalea, adenomegalias, hepatomegalias y lesiones en orofaringe, se investigue esta infección sistémica.

Este estudio refleja las características de un grupo de pacientes con PMC y HIV/SIDA en los aspectos clínicos y epidemiológicos, representando un aporte significativo que nos introduce en el estudio de este tema, en nuestro medio donde escasamente se reporta esta patología y donde probablemente no se sospecha esta enfermedad y consideramos que sienta las bases para introducir el estudio de esta patología en nuestros pacientes y mejorar así tanto el diagnóstico como el tratamiento y la mortalidad en este grupo.

## CONCLUSIONES

1. Durante un periodo estudiado; solo se encontró 8 pacientes con infección por VIH/SIDA.
2. El promedio de edad de los pacientes con PCM e infección por VIH/SIDA fue de 34 años.
3. No se encontró diferencias en cuanto a la edad entre ambos grupos de pacientes en estudio.
4. Se observó un predominio del género masculino en ambos grupos.
5. No se encontró relación en cuanto al consumo de bebidas alcohólicas, el uso de drogas para adquirir PCM en el grupo con infección por VIH/SIDA.
6. El hábito tabáquico se observó de forma significativa en el grupo de pacientes sin infección por VIH/SIDA.
7. No se encontró relación para adquirir PCM en ambos grupos en estudio entre los hábitos sexuales, ni las ocupaciones u oficios.
8. Se observó que la mayoría de los pacientes con VIH/SIDA de esta casuística residían en Caracas y habían nacido en Caracas y en los estados Trujillo y Monagas.
9. El dato de exposición a *P. brasiliensis* se reportó en tres pacientes con infección por VIH/SIDA.
10. Los signos y síntomas más frecuentemente reportados en los pacientes con VIH/SIDA de este estudio fueron: fiebre, adenomegalias, cefalea, diarrea, hepatomegalia y dolor abdominal, resultando estos datos estadísticamente significativos.
11. Las lesiones en orofaringe fueron frecuentes y estadísticamente significativas en los pacientes sin infección por VIH/SIDA.
12. En los pacientes con infección por VIH/SIDA, se observó mayor frecuencia de infección por *Cryptococcus Spp*, CMV y *Toxoplasma gondii* en comparación con el grupo sin VIH/SIDA.
13. Un elevado porcentaje de pacientes en el grupo con infección VIH/SIDA fue diagnosticado con PCM mediante biopsia de ganglio linfático.

14. Los tratamientos antimicóticos más utilizados en los pacientes con infección por VIH/SIDA en este estudio fueron anfotericina B e Itraconazol.
15. Se evidencia una alta mortalidad en los pacientes con PMC e infección por VIH/SIDA de este estudio.

## **RECOMENDACIONES**

1. Considerar el diagnóstico de PMC en pacientes masculinos sintomáticos con Infección por el virus de la Inmunodeficiencia humana provenientes de zonas endémicas.
2. Se debe insistir en la investigación de la enfermedad en aquellos pacientes que presenten entre sus síntomas fiebre, pérdida de peso, linfadenopatía, esplenomegalia, hepatomegalia, cefalea, lesiones en piel, diarrea y tos.
3. Optimizar la utilización de los métodos diagnósticos, para favorecer el inicio de un tratamiento precoz. Especialmente se puede recomendar el uso de métodos diagnósticos como PCR antigenemia etc.
4. Optimizar el reporte de los exámenes de laboratorios, pruebas diagnósticas y estudios de imágenes en las historias clínicas.
5. Investigar siempre la presencia de otras infecciones en pacientes con diagnóstico de PMC e infección por VIH/SIDA especialmente toxoplasmosis, criptococosis tuberculosis y enfermedad por citomegalovirus.
6. Mejorar la clasificación y sistematización de las historias clínicas que permitan el acceso directo a los estudiantes que estén elaborando sus proyectos de investigación.

## REFERENCIAS

1. Goldani L, Sugar A. Paracoccidioidomycosis and AIDS: an overview. Clin Infect Dis 1995; 21: 1275-1281
2. Goldani L, Martinez R, Landell G, Machado A, Coutinho V. Paracoccidioidomycosis in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. Mycopathologia 1989; 105: 71-74
3. Pedro R, Auki F, Boccato R, Branchini M, Gonzales-Júnior F. Paracoccidioidomicose e infecção pelo vírus da imunodeficiência humana. Rev Inst Med Trop S Paulo 1989; 31: 119-125
4. Benard G, Bueno J, Yamashiro-kanashiro E, Shikanai-Yasuda M, Del Negro G. Paracoccidioidomycosis in patient with HIV infection: immunological study. Transactions of the Royal society of Tropical Medicine and Hygiene 1990; 84: 151-152
5. Goldani L, Coelho I, Machado A, Martinez R. Paracoccidioidomycosis and AIDS (Letter to Editors). Scand J Infect Dis 1991; 23: 393.
6. Hadad D, Pires M, Petry T, Orozco S, Melhem M. Paracoccidioides brasiliensis (LUTZ, 1908) isolado por meio de Hemocultura em um paciente portador de síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA). Rev Inst Med Trop S Paulo 1992; 34: 565-567
7. Marques S, Conterno L, Sgarbi L, Villagra A, Sabongi V, Bagatin E. Paracoccidioidomycosis associated with acquired immunodeficiency syndrome, Report of seven cases. Rev Inst Med Trop S Paulo 1995; 37: 261-265

8. De Lima M, Silva-Vergara M, Demachki S Dos Santos J. Paracoccidioidomicose em paciente com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana relato de necropsia. Rev. Da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 1995; 28: 279 -284
9. Miranda A, Costa C, Ferreira A, Moreira I, Pappalardo M, Peluso D, Silva R. Bone Paracoccidioidomycosis in an HIV-Positive Patient. 1: Braz J Infect Dis 1997; 1: 260-265
10. Tobon A, Orozco B, Estrada S, Jaramillo E, Bedout C, Arango M Restrepo A. Paracoccidioidomycosis and AIDS: report of the first two colombian cases. Rev Inst Med Trop S Paulo 1998; 40: 377-381
11. Paniago A, Freitas A, Albuquerque E, Albuquerque J, Da Cunha, Castro A, Wanque B. Paracoccidioidomycosis in patients With Human immunodeficiency virus: review of 12 cases observed in endemic region in Brazil. Journal of infection 2005; 51:248-252
12. Riveiro L, Hahn R, Favalessa O, Todano T, Fontes J. Systemic mycosis: factor associated with death among patients infected with the human Immunodeficiency virus, Cuiabá, State of Mato Grosso, Brazil, 2005-2008. Rev Soc Bras Med Trop 2009:698-705
13. Carvajal A, Figueredo A, Cáceres A, Silva M, Talamo C. Características clínicas y epidemiológicas del síndrome de inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) en 500 pacientes .VII Congreso Latinoamericano de Infectología Pediátrica. III Congreso Venezolano de Infectología. Caracas. Noviembre de 1997

14. Nunura J, Salazar D, Vásquez T, Endo S, Rodríguez A. Paracoccidioidomycosis y TBC MR en un portador de VIH/VHC. *Rev Chil de Infectol* 2009; 27: 551-555
15. Nogueira A, Caiuby I, Vasconcelos V, Halpern M, Gouveia C, Paracoccidioidomycosis and Tuberculosis in AIDS Patients: Report of 'IXvo Cases in Brazil *International Journal of Infectious Diseases* 1998
16. Silvia-Vergara M, Texeira A, Curi J, Costa J, Vanunce W. Paracoccidioidomycosis asociated with inmunodeficiency virus infection. Report of 10 cases. *Medical Mycology* 2003; 45: 259- 263
17. Corti M, Villafane M, Negroni R, Palmieri O. Disseminated paracoccidioidomycosis with peripleuritis in an AIDS patient. *Rev Inst Med Trop S Paulo* 2004; 46:47-50
18. Godoy P, Leslis S, Resende U. Paracoccidioidomycosis and acquired inmunodeficiency syndrome: report of necropsy. *Rev soc Bras Med Trop* 2006; 39: 79 -81
19. Zaputovich F, Cardozo L, Di Martino B, Valdovinos G, Knopfelmacner O. Paracoccidioidomycosis en paciente HIV+. *Rev Esp de Patol* 2008; 41: 150-153
20. Sandoval M, Marcano X, Cermeño J. Paracoccidioidomycosis and AIDS: report of a case. *Internal Journal of Infectiuos Disease* 2002; 6: 2515-2516
21. Benard G, Duarte A. Paracoccidioidomycosis: a model for evaluation of the effects of human inmunodeficiency virus infection on the natural history of endemic tropical diseases. *Clin infect Dis* 2000; 31: 1032-1039

22. Paniago A, Aguiar J, Aguiar E, Cunha R, Pereira G, Londero A, Wanke B. Paracoccidioidomicose: estudo clínico e epidemiológico de 422 casos observados no Estado de Mato Grosso do Sul. Rev Soc Bras Med Trop 2003; 36: 445- 459
23. Restrepo A. Paracoccidioidomicose. Acta Médica Colombiana 1978; 3:33-65
24. Restrepo, A. *Paracoccidioides Brasiliensis*. In Mandell GL, Bennet J E, Dolin R. Principles and Practices of Infectious Diseases. 7<sup>th</sup> ed. Churchill Livingston 2009: 2386- 2389
25. Brummer E, Castaneda E, Restrepo A. Paracoccidioidomycosis: an update. Clin Microbiol Rev 1993; 6: 89- 117
26. Reyes H, Navarro P, Sambo M. Paracoccidioidomycosis: actualización (Blastomycosis Sudamericana). Ant e Inf 2005; 13: 81-85
27. Restrepo A. Micosis pulmonares. En Velez H, Rojas M, Borrero J y Restrepo J. Fundamentos de Medicina. Corporación para investigaciones biológicas .Medellín-Colombia 5ta ed 2001: 187-225
28. Navarro P, Reyes H, Mokund C, Schuller M, Barrios H, De la parte M. Paracoccidioidomycosis. Enfermedad Endémica en Venezuela. Informe Médico 2009; 11: 121-135
29. San-blas G, Nino-Veja G, Taborda C, *Paracoccidioides brasiliensis* paracoccidioidomycosis: Molecular approaches to morphogenesis, diagnosis, epidemiology, taxonomy and genetics. Med Mycol 2002; 40: 225-242 abstract

30. Gonçalves A, Londero A, Terra G, Rozenbaum R, Abreu T, Nogueira S. Paracoccidioidomycosis in children in the state of Rio de Janeiro (Brazil) Geographic distribution and the study of a reservarea. Rev. Inst. Med. Trop S. Paulo 1998 40: 11-13
31. Pérez C, Olaizola C, Hartung C, Magaldi S, Marcano C. Reservarea y epidemiología de algunas micosis profundas endémicas en Venezuela. Ant e Inf 2000; 8: 105-109
32. Vargas J, Vargas R. Paracoccidioidomycosis. Revista de Enfermedades Infecciosas y Tropicales 2009; 1: 49-56
33. Olivero R, Domínguez A, Sánchez, C. Diagnóstico de paracoccidioidomycosis en el Laboratorio de Micología de la Universidad de Carabobo durante 14 años (1992-2005). Rev Soc Ven Microbiol 2007; 27: 349-363
34. Cavallo M, Díaz A, Jiménez M, Katirae B, Rojas O. Estudio epidemiológico de la paracoccidioidomycosis en la comunidad de Guapa, municipio Andrés Eloy Blanco, Estado Lara, Venezuela, Octubre 2001-febrero 2002 Rev Soc Ven Microbiol 2002; 2: 158-163
35. Shikanai-Yasuda M, Filho F, Mendes R, Colombo A, y Moretti M. Consenso de paracoccidioidomycosis. Rev soc Bras Med trop 2006; 39 :297-310
36. Restrepo, A, Tobón M, Agudelo M. Paracoccidioidomycosis In Hospenthal D and Rinaldi M .Diagnosis and Treatment of Human Mycoses. 4<sup>th</sup> ed. Totowa, NJ: Humana Press 2008: 331-342

37. Pato M, Giusiano G, Mangiaterra M. Paracoccidioidomicosis asociada a otras patologías respiratorias em un hospital de Corrientes, Argentina. Revista Argentina de Microbiologia 2007; 39: 161-165
38. Mora K, Alpizar J. Paracoccidioidomicosis: reporte de siete casos. Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica 2008; 58: 41-47
39. Castro R, Del Negro G. Particularidades clínicas da paracoccidioidomicose na criança. Rev Hosp Clin Fac Med S Paulo 1976; 31: 194 - 198
40. Pereira R, Bucarechi F, Barinson E, Hessel G, Tresoldi A. Paracoccidioidomycosis in Children: Clinical presentation, follow-up and outcome. Rev Inst Med Trop S Paulo 2004; 46: 127-131
41. Severo L, Roesch E, Oliveira E, Rocha M, Lodero A. Paracoccidioidomycosis in women. Rev Iberoam Micol 1998; 15:88-89
42. Muchmore H, Mckown B, Mohr J. Efectos de las hormonas esteroideas sobre la proliferación de *Paracoccidioides brasiliensis*. Bulletin of the Pan American Health Organization 1993; 2 : 36-41
43. Benard G, Kavakama M, Mendes-Giannini M, Kono A, Duarte A, Shikanai-Yasuda M. Contribution to the natural history of paracoccidioidomycosis: identification of the primary pulmonary infection in the severe acute form of the disease- a caso report. Clin Infect Dis 2005; 40: 1- 4
44. Do Valle A, Guimarães R, Lopes D, Capone D. Aspectos radiológicos torácicos na paracoccidioidomicose. Rev Inst Med Trop S Paulo 1992; 34: 107 – 115

45. Trad H, Trad C, Junior J, Muglia V. Radiological review of 173 consecutive cases of paracoccidioidomycosis. *Radiol Bras* 2006; 39: 175-179
46. Yamaga L, Benard G, Hironaka F. The role of Gallium-67 scan in defining the extent of disease in an endemic deep mycosis, paracoccidioidomycosis: a predominantly multifocal disease. *Eur J Med Mol imaging* 2003; 30: 888-894
47. Delgado w, Aguirre J. Las micosis orales en la era del Sida. *Rev. Iberoam Micol* 1997; 14: 14-22
48. Marques S, Barros D, Lastória J, Pires R, Alencar M. Paracoccidioidomycosis : Frecuency, Morphology and Pathogenesis of Tegumentary Lesions. *An Bras Dermatol* 2007; 82: 411-417
49. Do Valle A, Aprigliano F, Moreira J, Wanke B. Clinical And Endoscopic Findings in The Mucosae Of The Upper Respiratory And Digestive Tracts In Post-Treatment Follow-up Of Paracoccidioidomycosis Patients. *Rev Inst Med Trop S Paulo* 1995; 37: 407-413
50. Amstalden E, Xavier R, Kattapuram S, Bertolo M. Paracoccidioidomycosis of Bones and Joints. A clinical, Radiologic, and Pathologic Study of 9 cases. *Medicine* 1996; 75: 212-225
51. Almeida S, Queiroz-telles, Teive H, Ribeiro C, Werneck L. Central nervous system paracoccidioidomycosis clinical features and laboratorial findings. *Journal of infection* 2004; 48:193-198
52. Almeida S. Central Nervous System Paracoccidioidomycosis: An Overview. *BJID* 2005; 9:126-133

53. Tristano A, Chollet M, Willson M, Perez J, Troccoli M. Central Nervous System Paracoccidioidomycosis: Case Report and Review. *Invest clin* 2004; 45: 289-290
54. Madonado B. Respuesta inmune en paracoccidioidomycosis. *Rev Soc Ven de Micobiol* 2001; 21: 1315-2556
55. Gomes G, Cisalpino P, Taborda C, Camargo Z. PCR for diagnosis of paracoccidioidomycosis. *Journal of clinical Microbiology* 2000; 38: 3478-3490
56. Charbel C. Detection of *Paracoccidioides brasiliensis* DNA by polymerase chain reaction serum samples of paracoccidioidomycosis. *Rev Inst Med trop S Paulo* 2003;45: 282
57. Rosello A, Boiso J, Hartung C, Perez C, Colleta M. Determinación de un medio de cultivo apropiado para acelerar el crecimiento de *Paracoccidioides brasiliensis*. *Bol Venez Infectol* 2008; 19:45- 49
58. De Camargo Z. Serology of paracoccidioidomycosis. *Mycopathology* 2008; 165: 289-302
59. Bellissimo F, Vitali L, Martinez R. Serological diagnosis of paracoccidioidomycosis in HIV-coinfected patients. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2010; 105: 904- 907
60. Negroni R, De Flores C, Robles A. Study of serologic cross reactions between the antigens of *Paracoccidioides brasiliensis* and *Histoplasma capsulatum*. *Rev. Asoc. Argent Microbiol* 1976; 8: 68-73

61. Buitriago M, Merino P, Puente S, Gomez-Lopez A, Zancope-Oliveira R, Utility real\_time PCR for the detection *Paracoccidioides brasiliensis*. DNA in the diagnosis of imported paracoccidioidomycosis. Medical Mycology 2009; 4: 879-889
62. Gomes G, Cisal Pino P, Taborda C, Camargo Z. PCR for diagnosis of paracoccidioidomycosis. J Clin Microbiol 2000; 38: 478-480
63. Del Negro G, Pereira C, Andrade H, Palacios S, Vidal M. Evaluation of tests for antibody response in follow-up of patients with acute and chronic forms of paracoccidioidomycosis. J Med Microbiol 2000; 49: 37-49
64. Shikanai-Yasuda, Bernard G, Higaki Y, Del Negro G, Hoo S, Vaccari E, Gryscek R, Segurado A, Barone A, Andrade D. Randomized trial With Itraconazol, Ketoconazol and Sulfadaizine In Paracoccidioidomycosis . Med Micol 2002; 40: 411-417
65. Queiroz-Telles F, Goldani L, Schlamm H, Goodrich J, Espinel-Ingroff A, Shikanai-Yasuda M. An Open-Label Comparative Pilot Study of Oral Voriconazole and Itraconazole for Long-Term Treatment of Paracoccidioidomycosis. Clin Infect Dis 2007;45:1462-1469
66. Aquino S. Paracoccidioidomycosis: treatment with itraconazol. Men Inst Investing Cienc salud 2006; 4: 7-11
67. Joint United Nations Programme On HIV/AIDS: Unaid's report o the Global AIDS epidemic 2010. [www.aids.org](http://www.aids.org)
68. Boletim Epidemiológico da AIDS, Ministerio da Saúde-Brasil 1192; 5: 13-16

69. Dolande M, Reviákina V, Panizo M, Maldonado B, Diagnóstico inmunológico de las micosis sistémicas en pacientes con SIDA (1997-2001) Rev Soc Microbiol 2002; 22: 51-56
70. Reviákina V, Panizo M, Dolande 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; 2: 164-168
71. Shankar J, Restrepo A, Clemons K, Stevens D. Hormones and the resistance to Paracoccidioidomycosis. Clin Microbiol Rev 2011;24:296-313
72. Perez R, Rosello A, Neumann w, Colelella M, Perez C. Estudio de casos de paracoccidioidomycosis infantil diagnosticados en el área de La Gran Caracas\_ Venezuela. Bol Venez Infectol 2010; 21 :22-28
73. Reviákina V, Panizo M, Dolande M, Selgard S. Diagnóstico inmunológico de las micosis sistémicas durante cinco años 2002-2006. Rev Soc Ven Microbiol 2007; 27: 112-119
74. Albuquerque C, Marques S, Camargo Z. Improvement of the specificity of an Enzyme-Linked immunosorbent assay for diagnosis of paracoccidioidomycosis J clin Microbiol 2005;43: 1944-1946
75. Marques S, Queiroz-Telles F, Lopez A, Lima M, Lopez: Monitoring Gp43 antigenemia in Paracoccidioidomycosis patients during therapy. Journal of clinical Microbiology 2004; 42: 2419-2424
76. Marques S, Lopez A, Souza M, Queiroz-Telles F, Barbosa A. Diagnosis of paracoccidioidomycosis by detection of antigen and antibody in

bronchoalveolar lavage fluids. *Clinical and Vaccine Immunology* 2006; 13: 1363-1366

77.Souza A, Gasparetto E, Davaus T. High –resolution CT findings of 77 patients with untreated pulmonary . *Am J Radiol* 2006; 187: 1248- 1252

78.Castro G, Matinez R. Disseminate paracoccidioidomycosis and coinfection with HIV.*NEJM* 2006; 25: 2677

79.Recommendation from CDC, the National Institutes of Health and the HIV Medicine Association of the infectious Society of America. Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. *WWR* 2009; 58(RR-4). Available: [WWW.cdc.gov/mmwr](http://WWW.cdc.gov/mmwr)

80. Alayo E, Briceño O, Cáceres A, Caldera Y, Carballo M. Consenso. Infecciones oportunistas y neoplasias en pacientes adultos y niños infectados con VIH en Venezuela. Programa Nacional De Sida/ITS 2009

81.Coutinho Z, Silva D, Lazéra M, Petri V, De Oliveira R. Paracoccidioidomycosis mortality in Brazil (1980-1995) 2002; 18: 1441-1454

## **ANEXO**

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA  
FACULTAD DE MEDICINA  
CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN INFECTOLOGIA  
HOSPITALCLÍNICO UNIVERSITARIO DE CARACAS

Paracoccidioidomicosis e Infección por VIH.

Ficha modelo de Recolección de los Datos

Nº de Historia\_\_\_\_\_

Cama\_\_\_\_\_

Servicio: \_\_\_\_\_

Localización\_\_\_\_\_

Fecha de Ingreso\_\_\_\_\_

Fecha de Egreso\_\_\_\_\_

1.- Edad:\_\_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_\_ Oficio:\_\_\_\_\_

2.- Procedencia: Estado\_\_\_\_\_ Lugar de Nacimiento\_\_\_\_\_

-3.- Hábitos: Tabaquicos: SI\_\_\_ NO\_\_\_ Alcohólicos: SI\_\_\_ NO\_\_\_

Drogas: SI\_\_\_ NO\_\_\_ Sexuales: Heterosexuales\_\_\_ Homosexuales\_\_\_

4.- Antecedentes Importantes:

Vivió o Vive en Zona rural: SI\_\_\_ Cual?\_\_\_\_\_ NO\_\_\_ Vive en Zona Urbana:

SI\_\_\_ No\_\_\_ Cual?\_\_\_ Visita a Cuevas: SI\_\_\_ NO\_\_\_ Cuando?\_\_\_\_\_

Cuál?\_\_\_\_\_ Contacto con Animales: SI\_\_\_ ¿Cuál?\_\_\_\_\_ NO\_\_\_

5.- Diagnóstico de VIH:

Fecha del diagnostico: \_\_\_\_\_

6.- Diagnóstico de Paracoccidioidomicosis:

Antes del Ingreso: SI\_\_\_ Meses\_\_\_ Días\_\_\_ Años\_\_\_ NO\_\_\_

Durante la Hospitalización: SI\_\_\_ NO\_\_\_ Fecha del diagnostico:\_\_\_\_\_

7.- Manifestaciones Clínicas:

Fiebre: SI\_\_\_ NO\_\_\_ Cefalea: SI\_\_\_ NO\_\_\_ Palidez: SI\_\_\_ NO\_\_\_

Diarrea: SI\_\_\_ NO\_\_\_ Constipación: SI\_\_\_ NO\_\_\_ Perdida de Peso: SI\_\_\_

NO\_\_\_ Tos: SI\_\_\_ NO\_\_\_ Expectoración: SI\_\_\_ NO\_\_\_ Disnea: SI\_\_\_ No\_\_\_

Ruidos Adventicios: SI\_\_\_ NO\_\_\_ Lesión en la Piel: SI\_\_\_ NO\_\_\_ Lesión en

Orofaringe: SI\_\_\_ NO\_\_\_ Lesión Nasal: SI\_\_\_ NO\_\_\_ Adenomegalia: SI\_\_\_

NO\_\_\_ Hepatomegalia: SI\_\_\_ NO\_\_\_ Esplenomegalia: SI\_\_\_ NO\_\_\_ Ictericia:

SI\_\_\_ NO\_\_\_ Dolor Abdominal: SI\_\_\_ NO\_\_\_ Ascitis: SI\_\_\_ NO\_\_\_ Otras: SI\_\_\_

Cuáles\_\_\_\_\_ NO\_\_\_

Comentario:\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

8.- Tiempo de Comienzo de los Signos y Síntomas Antes del Ingreso:

Respiratorios: Días\_\_\_ Meses\_\_\_ Años\_\_\_

Abdominales: Días\_\_\_ Meses\_\_\_ Años\_\_\_

Aparición de las Lesiones Orales: Días\_\_\_ Meses\_\_\_ Años\_\_\_

Aparición de las Lesiones Nasales: Días\_\_\_ Meses\_\_\_ Años\_\_\_

Aparición de las Adenomegalias: Días\_\_\_ Meses\_\_\_ Años\_\_\_

9.- Forma de Hacer el Diagnóstico:

a) Examen Directo: Esputo\_\_\_ Exudado\_\_\_ Pus\_\_\_ Otros\_\_\_

b) Biopsia: Piel\_\_\_ Pulmón\_\_\_ Hígado\_\_\_ Bazo\_\_\_ Mucosa\_\_\_

Ganglios\_\_\_ Médula Ósea\_\_\_

c) Cultivos: Esputo\_\_\_ Piel\_\_\_ Pulmón\_\_\_ Hígado\_\_\_ Bazo\_\_\_

Sangre\_\_\_ Médula Ósea\_\_\_ Ganglio\_\_\_ Mucosa\_\_\_ Otro\_\_\_

d) Serología: Cual método?\_\_\_\_\_ d) Reacción Intradérmica: SI\_\_\_ NO\_\_\_

Comentario: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

e) Hallazgos tomográficos\_\_\_\_\_

f) Resonancia Magnética: \_\_\_\_\_

10.- Hallazgo Radiológico:

Infiltrado Intersticial\_\_\_ Infiltrado Miliar\_\_\_ Infiltrado Alveolar\_\_\_

Bronconeumonía\_\_\_ Cavitaciones\_\_\_ Ensanchamiento del Mediastino\_\_\_

Neumotórax\_\_\_ Derrame Pleural\_\_\_ Calcificaciones\_\_\_\_\_

11.- Estado inmunológico y Viroológico

Fecha	Contaje de CD4	Carga viral

12.- Recibió tratamiento antirretroviral? SI\_\_\_ NO\_\_\_ Cual?\_\_\_\_\_

Desde: \_\_\_\_\_ Hasta:\_\_\_\_\_

13.- Enfermedades infecciosas más Frecuentemente Asociadas:

Tuberculosis: SI\_\_\_ NO\_\_\_ Candidiasis: SI\_\_\_ NO\_\_\_

Histoplasmosis: SI\_\_\_ NO\_\_\_ Otra:\_\_\_\_\_

14.- Enfermedades no infecciosas asociadas:

Diabetes: SI\_\_\_ NO\_\_\_ Insuficiencia Renal: SI\_\_\_ NO\_\_\_

Hemofilia: SI\_\_\_ NO\_\_\_ Otra:\_\_\_\_\_

15.- Profilaxis con Trimetropim/ Sulfametoxazol: SI\_\_\_ NO\_\_\_ Desde:

\_\_\_\_\_Hasta:\_\_\_\_\_

16.- Si Recibió tratamiento Antimicótico para la Paracoccidioidomicosis:

Droga: \_\_\_\_\_ Dosis: \_\_\_\_\_ Tiempo \_\_\_\_\_

Dosis total \_\_\_\_\_Recaídas:\_\_\_\_\_Complicaciones:\_\_\_\_\_

17.-Motivo de Egreso: Mejoría:\_\_\_\_\_ Muerte:\_\_\_\_\_

---