

Micosis más prevalentes en pacientes con VIH/SIDA, correlación con el estado inmunológico del huésped

Prevalent mycoses in HIV/AIDS patients: correlation with host's immune status.

Juliana Calle¹, Nora Cardona².

1. Residente de tercer año, Dermatología CES, Medellín, Colombia.
2. M.D, MSc. Universidad CES, Instituto Colombiano de Medicina Tropical, Medellín, Colombia.

Resumen

Desde la aparición de la epidemia por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), encontramos que los pacientes que padecen la infección por este virus o el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida), presentan infecciones asociadas causadas por diferentes microorganismos como virus, bacterias, hongos, parásitos o micobacterias. Algunas de estas infecciones son propias de la población positiva para VIH, mientras que otras son comunes dentro de la comunidad, pero en los pacientes con VIH tienen presentaciones clínicas bizarras. Por lo tanto, estamos obligados a prestar atención a todas las posibles infecciones de las que son blanco estos pacientes, para poder hacer un diagnóstico oportuno y un tratamiento precoz.

Haremos una correlación de las infecciones micóticas más prevalentes en los pacientes que presentan VIH/sida con su estado inmunológico (conteo de linfocitos T CD4), sus principales características, las manifestaciones en las que difieren con los pacientes sin compromiso inmunológico y posibles complicaciones.

PALABRAS CLAVE: micosis; infecciones fúngicas; VIH; sida.

Summary

Since the pandemic of the human immunodeficiency virus (HIV) first appeared, we have found that patients with this infection or with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) present with related infections caused by different microorganisms such as viruses, bacteria, fungi, parasites, or mycobacteria. Some of these infections are only related to HIV patients, while others, although common within the HIV community, show bizarre clinic cases. Thus, we must pay attention to all the potential infections that these patients might suffer, in order to make a convenient diagnosis and a prompt treatment.

We will show a correlation between the most prevalent fungal infections in HIV/AIDS patients and their immunological status (CD4 lymphocyte cells count), their main characteristics, the way in which they can differ with immunocompetent patients, and their potential complications.

KEY WORDS: mycoses; fungal infections; HIV; AIDS.

Correspondencia:

Juliana Calle

Email: julycalle@gmail.com

Recibido: 15 de agosto de 2009.

Aceptado: 25 de Octubre de 2009.

No se reportan conflictos de intereses.

Introducción

Desde 1981, cuando se reconoció por primera vez la epidemia de neumonía por *Pneumocystis jirovecii* en cinco hombres homosexuales hasta hoy, la transmisión frené-

tica del VIH no se ha detenido. Se dice que, en 2007, había 33 millones de personas infectadas con el virus, y 2,5 millones de personas se infectaron durante este año¹. El virus de la inmunodeficiencia humana fue aislado, y se descubrió que era un virus ARN, que atacaba predomi-

Micosis y otras entidades	Conteo de CD4
Dermatitis seborreica	430-500 células/ $\mu\text{l}^{3,4}$
Onicomycosis	Alrededor de 450 células/ μl^5
Dermatofitosis	300-430 células/ $\mu\text{l}^{3,4}$
Candidiasis orofaríngea	Alrededor de 250 células/ $\mu\text{l}^{3,4}$
Candidiasis vaginal	Alrededor de 200 células/ μl^3
Paracoccidiodomicosis	<200 células/ μl^6
Pneumocistosis	<200 células/ μl^7
Histoplasmosis	<150 células/ $\mu\text{l}^{8,9}$
Criptococosis	Entre 50 y 100 células/ $\mu\text{l}^{7,9}$
Aspergilosis	<50 células/ μl^{10}
Peniciliosis	<50 células/ μl^{11}

TABLA 1. Infecciones micóticas con conteos de CD4 por debajo de los cuales estas entidades son más prevalentes.

nantemente al sistema inmunitario, en especial, a las células efectoras, es decir, a los linfocitos T.

Para que se produzca la infección, se requiere una unión estrecha de glucoproteínas de las células del sistema inmunitario del huésped con las del virus, lo que facilita su entrada a la célula y posterior replicación, ensamblaje y diseminación. El virus continúa replicándose lenta pero continuamente, lo que lleva a una disminución de la población de linfocitos T CD4 por daño directo del virus a estas células. Los pacientes que padecen el VIH, tienen un alto riesgo de adquirir cualquier tipo de infección, y las infecciones por hongos no son la excepción. Al disminuirse dichas células, aumenta el riesgo de adquirir infecciones y, cuando el conteo de CD4 es menor de 200 células por mm^3 , el paciente está en riesgo de adquirir infecciones oportunistas, lo que predice fuertemente el paso al sida².

Se han descrito conteos de CD4 por debajo de los cuales frecuentemente se presenta cada una de las infecciones en los pacientes VIH/sida. Las infecciones micóticas más

prevalentes en nuestro medio se muestran en la TABLA 1.

Entre los hongos, la mayoría de las especies se clasifican como patógenos facultativos primarios, lo que quiere decir que, bajo ciertas condiciones especiales, éstos pueden causar una enfermedad sin necesitar de la inmunosupresión del huésped. Si los hongos requieren de la inmunosupresión del huésped para causar infección, entonces se consideran patógenos oportunistas. Es importante recalcar que una especie de hongos puede estar catalogada dentro de ambas categorías, y la presentación clínica y las características inmunológicas del huésped son las que permiten diferenciar si se trata de una infección por un patógeno primario o por uno oportunista. Ciertas infecciones micóticas se presentan en huéspedes con inmunosupresión importante y son muy prevalentes en la población con sida y, por tal motivo, son consideradas definitorias de este síndrome (TABLA 2)¹².

Es importante recalcar que la sospecha clínica de una infección micótica, está dada en gran parte por la epidemiología de los diferentes agentes causales. Ésta es una de las primeras premisas que debemos tener en cuenta cuando nos enfrentamos a un paciente inmunodeficiente en el que, virtualmente, cualquier infección micótica es posible; y para estrechar la búsqueda, podemos descartar las infecciones que no sean prevalentes en el medio (siempre y cuando estemos seguros de que el paciente no estuvo expuesto a otros ambientes por viajes, etc.).

Dermatitis seborreica

La dermatitis seborreica es una de las manifestaciones cutáneas más tempranas de la enfermedad producida por el VIH. No se considera una infección micótica. Se cree que es una respuesta anormal a los péptidos y sustancias producidas por el hongo dimorfo *Malassezia furfur*, que pertenece a la flora normal de la piel. Sin embargo, no está completamente claro el papel que tiene este hongo en la patogénesis de esta enfermedad^{12,13}. Es una manifestación muy frecuente en esta población, con incidencias entre 34% y 83%^{14,15}, que es muy diferente a

Patógenos primarios	Patógenos oportunistas	Definitorios de sida
<i>Malassezia furfur</i>	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida albicans</i>
<i>Dermatofitos</i>	<i>Pneumocystis jirovecii</i>	<i>Pneumocystis jirovecii</i>
<i>Candida albicans</i>	<i>Histoplasma capsulatum</i>	<i>Histoplasma capsulatum</i>
<i>Paracoccidiodoides brasiliensis</i>	<i>Cryptococcus neoformans</i>	<i>Cryptococcus neoformans</i>
<i>Histoplasma capsulatum</i>	<i>Aspergillus sp</i>	<i>Penicillium marneffeii</i>
<i>Aspergillus sp</i>	<i>Penicillium marneffeii</i>	

TABLA 2. Clasificación según la capacidad infecciosa de los diferentes hongos. Nótese la presencia de algunos hongos clasificados tanto como patógenos primarios como oportunistas.

Tipo de onicomicosis	Gupta, <i>et al</i> ²⁰ .	Herranz, <i>et al</i> ²¹ .	Surjushe, <i>et al</i> ²³ .
DLSO	78,75%	47,61%	35%
PSO	7,08%	19,04%	8,33%
WSO	14,17%	4,76%	1,66%
TDO	0%	28,57%	55%

DLSO: ONICOMICOSIS SUBUNGUEAL DISTAL LATERAL

PSO: ONICOMICOSIS PSUBUNGUEAL PROXIMAL

WSO: ONICOMICOSIS BLANCA SUPERFICIAL

TDO: ONICOMICOSIS DISTRÓFICA TOTAL

TABLA 3. Prevalencia de diferentes tipos de onicomicosis en pacientes con VIH Adaptado de: Gupta, Herranz y Surjushe^{20,21,23}.

la incidencia que se presenta en la población sin compromiso inmunitario, que está entre 3% y 5%¹⁶.

Se cree que las lesiones aparecen por interacción del linfocito T CD4 infectado por el VIH con el queratinocito, que lleva a este último a producir una serie de citocinas y factores de crecimiento, con la subsiguiente proliferación epidérmica exagerada, similar a lo que ocurre en la psoriasis. Por tal motivo, se sugiere que la dermatitis seborreica del paciente con VIH es una entidad diferente, con una patogénesis distinta a la del paciente sin compromiso inmunitario¹⁷. A nivel molecular, se ha visto que el virus de la inmunodeficiencia humana induce la expresión de proteínas de choque térmico HSP 65 y HSP 72 en los queratinocitos, lo que no ocurre en quienes que no estén infectados por el virus¹⁸.

La dermatitis seborreica es una de las manifestaciones cutáneas iniciales de la enfermedad por VIH, que aparece con conteos de linfocitos T CD4 normales o cercanos a lo normal³, oscilando entre 453 ± 153 células/ μ l, o para otros autores⁴, con conteos mayores de 400 células/ μ l. Clínicamente, la dermatitis seborreica en los pacientes infectados por el VIH, presenta características clínicas explosivas, con mayor inflamación cutánea, eritema y descamación, asociadas a un mayor compromiso de la superficie corporal, que incluye cara, tronco, extremidades proximales y, característicamente, las ingles⁴.

El tratamiento se hace con antifúngicos como los imidazoles. Son de elección el ketoconazol en champú, el ketoconazol en crema combinado con esteroides tópicos de baja potencia utilizados por períodos cortos, los champús de piritionato de zinc o piroctolamina, principalmente para mantenimiento y evitar recidivas, y en casos resistentes, ciclos cortos de ketoconazol oral por 7 a 10 días¹³.



FIGURA 1. Onicomicosis proximal. Cortesía Dra. Mónica Gaviria. Dermatóloga Universidad Pontificia Bolivariana (UPB).

Onicomicosis

La infección fúngica de las uñas es muy frecuente entre los pacientes con VIH/sida, con prevalencias que oscilan entre 15% y 40%¹⁹⁻²¹. Estas infecciones ungulares son causadas por múltiples hongos, como dermatofitos y otros mohos ambientales (**FIGURA 1**). Pueden estar asociadas a otras tiñas en el mismo paciente, como *tinea pedis* (31,6%), *tinea manuum* (8,3%), *tinea corporis* (16,6%) y *tinea cruris* (11,6%).

La onicomicosis tiene presentaciones clínicas diversas y la onicomicosis blanca proximal, que es la forma menos frecuente en la población que no está infectada por el VIH, es una manifestación algo frecuente entre los pacientes con VIH/sida, y se considera un marcador temprano de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana²². Se desconoce cuál es la forma de onicomicosis más común en los pacientes con VIH, ya que diferentes estudios arrojan resultados contradictorios²³ (**TABLA 3**).

La onicomicosis puede ser una de las manifestaciones tempranas y se asocia a conteos de linfocitos T CD4 alrededor de 450 células por mm^3 .²⁴

Dermatofitosis

Las infecciones por dermatofitos son producidas por mohos que son muy específicos para tejidos con queratina, como la piel, el pelo y las uñas. Dada la poca morbimortalidad que producen estas infecciones, se han reportado poco en la literatura médica. Sin embargo, a partir del año 2000, se empezó a documentar su comportamiento polimorfo y la asociación con el estado inmunológico del huésped. No obstante, en ese momento ya se utilizaba ampliamente la terapia HAART (Highly Active Antiretroviral Therapy) y se realizaba profilaxis



FIGURA 2. Tiña cruris extensa con compromiso escrotal. Cortesía Dra. Mónica Gaviria. Dermatóloga Universidad Pontificia Bolivariana (UPB).



FIGURA 3. Candidiasis oral pseudomembranosa en paciente con sida. Cortesía Dra. Mónica Gaviria. Dermatóloga Universidad Pontificia Bolivariana (UPB).

con antibióticos y antimicóticos en pacientes con conteos bajos de linfocitos T CD4 que se encontraban en riesgo de contraer ciertas infecciones micóticas oportunistas serias, como candidiasis, pneumocistosis y otras infecciones invasivas por levaduras.

Cuando se utiliza HAART y el conteo de linfocitos T CD4 se mantiene por encima de 500 células/ μl , la incidencia de infecciones por dermatofitos es igual a la de la población que no presenta infección por VIH. Aunque el fluconazol no es un antifúngico específico para los dermatofitos, sí puede alterar la verdadera tasa de incidencia de estas infecciones²⁵.

Es importante recalcar que las manifestaciones producidas por estas infecciones por dermatofitos, cuando se presentan en pacientes que reciben terapia antirretroviral y profilaxis antifúngica para otras infecciones micóticas, pueden ser atípicas y más graves.

Al igual que en la población sin compromiso inmunitario, el principal agente causal de infecciones por dermatofitos en casos de VIH/sida es *Trichophyton rubrum*²⁶. El segundo agente etiológico en frecuencia en la población con VIH es *Trichophyton mentagrophytes* y, por último, se encuentran otros dermatofitos zoofilicos. Aunque se han reportado casos de diseminación de la infección fúngica a la sangre, los huesos, el cerebro y el pulmón, estos son anecdóticos²⁰.

Las infecciones por dermatofitos también se presentan en la población general y no son un marcador de inmunosupresión, pero, al ser más extensas en los pacientes con VIH, son catalogadas por muchos autores como infecciones oportunistas²⁰. En series de pacientes con VIH, se ha reportado la incidencia de estas infecciones en 24,3% de los pacientes³, aunque esta incidencia varía según el año de realización del estudio, la presencia de

terapia antirretroviral y la profilaxis concomitante con antifúngicos.

Hay diferentes estudios en los que se documenta el conteo de linfocitos T CD4 presente en estos pacientes con dermatofitosis. Algunos autores reportan promedios de 437 ± 177 células CD4/ μl ³, mientras otros⁵ reportan conteos entre 300 y 400 células por mm^3 .

Los pacientes con VIH presentan formas clínicas extensas (**FIGURA 2**), con mínimos síntomas como prurito y ardor, y con compromiso de grandes áreas anatómicas. No son infrecuentes las manifestaciones como tiña de una mano y dos pies, tiñas cruris agresivas y tiñas pedis crónicas e hiperqueratósicas por *T. rubrum* (tiña pedis en mocasín)^{18,26}.

Candidiasis mucocutánea

Las infecciones mucocutáneas por *Candida* spp. son muy frecuentes entre los individuos afectados por el VIH, 90% de los cuales la ha tenido, al menos, en una oportunidad^{3,26}. Estas infecciones, especialmente la mucosa, cuando son recurrentes, pueden llevar a sospechar el diagnóstico de infección por VIH⁵. Sin embargo, su incidencia ha disminuido desde que se utiliza ampliamente la terapia HAART. Después de un año de terapia, la incidencia puede reducirse de 30%-56% a 1%-9%²⁷.

El agente etiológico más común es *Candida albicans*, que se presenta en 77% a 100% de los casos²⁸⁻³⁰. Entre las infecciones por *Candida* que comprometen las mucosas, hay tres patrones clínicos: la forma pseudomembranosa, la forma eritematosa y la queilitis angular²⁸. La forma pseudomembranosa es la más común de todas³¹ (**FIGURA 3**).

Además de afectar la mucosa oral y vaginal, también puede comprometer el esófago. La candidiasis oro-

faríngea y la esofágica son entidades definitorias de sida, pero la candidiasis vaginal no lo es. Entre las formas cutáneas, puede producir parches eritematosos, macerados, que aparecen principalmente en áreas de pliegues, con pápulas satélite como principal característica³.

Existe controversia en cuanto al conteo de linfocitos T CD4 con el que se presenta esta infección. En diversas series se documentan conteos variables para las diferentes formas de candidiasis mucocutánea y, generalmente, se considera que los pacientes con candidiasis orofaríngea presentan conteo de CD4 menor de 300 células/ μ l, a diferencia de la infección vulvo-vaginal por *Candida* spp. que, generalmente, se asocia a conteos mayores de 300 CD4/ μ l^{3,4}. Algunos autores plantean que con conteos de CD4 menores de 300 células/ μ l, se presentan infecciones recurrentes por *Candida* sp. y estas infecciones se convierten en marcadores de progresión de la enfermedad³.

Durante los estadios iniciales de la enfermedad, la infección por *C. albicans* puede tratarse correctamente en la mayoría de los casos con antifúngicos tópicos, como imidazoles o polienos, mientras que en estadios avanzados de inmunosupresión, puede requerirse tratamiento sistémico.

Dada la resistencia emergente de las diferentes especies de *Candida* spp. al fluconazol, no se recomienda dar profilaxis con antifúngicos, a menos que el paciente tenga episodios recurrentes de candidiasis o requiera la profilaxis con fluconazol para evitar una infección oportunista por otra levadura³².

Dada la falla en el sistema inmunológico de estos pacientes, la infección por *C. albicans* puede diseminarse y generar un cuadro grave de sepsis que puede comprometer la vida y ameritar tratamiento precoz con antifúngicos sistémicos. Estos casos son un reto diagnóstico, ya que sólo presentan manifestaciones mucocutáneas en 10% a 13 % de los casos³³ y los hemocultivos para hongos son positivos en menos de 50% de los casos. Se asocian a hospitalizaciones prolongadas, uso de antibióticos de amplio espectro, catéteres invasivos e infección concomitante por citomegalovirus²⁶.

Pneumocistosis

La pneumocistosis es una enfermedad respiratoria producida por el hongo no filamentoso *Pneumocystis jirovecii*³⁴. No se puede cultivar. Inicialmente, cuando se describió hace 100 años, se pensó que se trataba de un protozoo por la presencia de quistes, pero en 1988, mediante técnicas de biología molecular se reclasificó como hongo³⁵.

Su nicho no ha podido ser identificado y se sabe poco sobre su forma de transmisión; sin embargo, es clara la preferencia que tiene este hongo por el tejido pulmonar. Actualmente, la transmisión persona a persona se ha

comprobado, aunque existen otras teorías sobre las formas de transmisión; entre las más aceptadas están la reactivación de una infección latente asociada a una falla del sistema inmunitario y la adquirida del ambiente³⁶.

La pneumocistosis se ha catalogado como la principal infección oportunista asociada al VIH/sida, pero su incidencia ha disminuido con la terapia HAART y el uso de profilaxis⁷. Es una entidad definitoria de sida y, aunque es más frecuente en estos pacientes, no es exclusiva de ellos, ya que puede presentarse con terapias inmunosupresoras crónicas, enfermedades linfoproliferativas y quimioterapia^{37,38}.

Se presenta clínicamente con síntomas respiratorios, como tos no productiva, dificultad respiratoria progresiva, cianosis e hipoxemia, y en el examen físico, se encuentra cianosis, taquicardia y taquipnea, y auscultación pulmonar generalmente es normal³⁴. A medida que avanza la enfermedad, pueden aparecer signos claros de falla respiratoria y requerirse asistencia respiratoria mecánica; es la principal causa de hospitalización de los pacientes con sida en las unidades de cuidados intensivos³⁹.

El diagnóstico se hace mediante la identificación de los quistes, los cuales pueden obtenerse del esputo, por lavado broncoalveolar o por biopsia tisular³⁴. Se asocia a conteos de linfocitos T CD4 menores de 200 células/ μ l⁷. El tratamiento se hace con sulfas y la primera elección es el trimetoprim-sulfametoxazol; sin embargo, la resistencia a este medicamento está en ascenso y se han planteado otras opciones como dapsona, pirimetamina, leucovorín y atovacuona⁴⁰.

Histoplasmosis

La histoplasmosis es una enfermedad producida por el hongo dimorfo ambiental *Histoplasma capsulatum* variedad *capsulatum*, que reside principalmente en sitios con alto contenido de nitrógeno en el suelo, como cuevas con cantidades importantes de guano de murciélagos o aves. Es endémico en diferentes regiones de Norteamérica, como Missouri, el valle del Mississippi y Ohio, y zonas de Suramérica, como Brasil, Uruguay y Argentina⁴¹.

Se cree que, cuando hay compromiso inmunitario, la infección se desarrolla por reactivación de una primoinfección que dejó de estar contenida por las fallas en el sistema inmunitario, y no por una infección *de novo*, aunque ésta puede presentarse si el paciente se expone a grandes cantidades de esporas⁸. Es poco frecuente que produzca infecciones en pacientes inmunocompetentes y, en caso de presentarse, éstas son localizadas y están determinadas por la cantidad del inóculo⁶.

El 5% de pacientes con VIH/sida, residentes en áreas endémicas de *H. capsulatum*, en algún momento desarrollarán histoplasmosis, y 90% de las infecciones



FIGURA 4. Forma de molusco de la histoplasmosis diseminada. Cortesía Dra. Mónica Gaviria. Dermatóloga Universidad Pontificia Bolivariana (UPB).

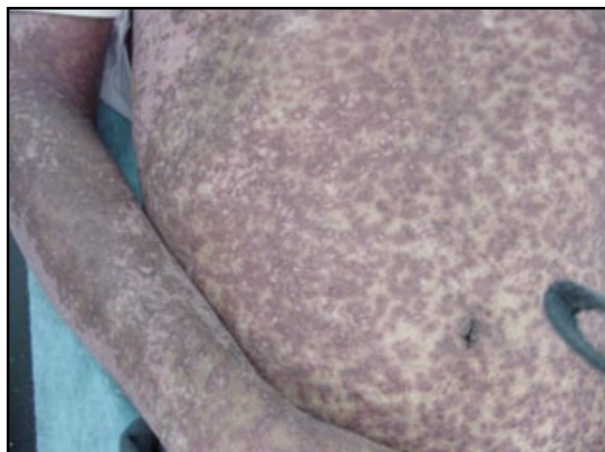


FIGURA 5. Forma purpúrica de histoplasmosis diseminada. Cortesía Dra. Mónica Gaviria. Dermatóloga Universidad Pontificia Bolivariana (UPB).

por *H. capsulatum* en pacientes con VIH/sida serán diseminadas y graves⁴².

En 1987, los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) de los Estados Unidos determinaron que la histoplasmosis diseminada es una entidad definitoria de sida⁴³. El diagnóstico precoz es difícil, ya que la mayoría de los casos se inician con síntomas constitucionales, como fiebre, malestar general, pérdida de peso y sudoración nocturna, y 10% de los pacientes puede presentar manifestaciones clínicas similares a las de un choque séptico, con presiones arteriales sistólicas menores de 90 mm Hg, temperatura mayor de 39°C, leucopenia de menos de 1.000 leucocitos, coagulopatía y anemia, lo cual se asocia a un pronóstico desfavorable⁴³.

La presencia de histoplasmosis diseminada, generalmente, ocurre con conteos de células CD4 menores de 150

células; esto lo reporta la literatura y se ha demostrado en series de casos^{8,9}. Sin embargo, en el resto de casos, en los que no hay manifestaciones similares a las del choque, además de las manifestaciones pulmonares —que, en su mayoría, son inespecíficas— se presentan lesiones cutáneas polimorfas que van desde máculas violáceas a pústulas o nódulos verrucosos o úlceras⁹ (**FIGURAS 4 Y 5**).

El tratamiento de la histoplasmosis se hace con itraconazol, aunque se ha propuesto que se puede hacer también de manera exitosa con fluconazol⁴⁵, y se propone hacer profilaxis con itraconazol a los pacientes con conteos de CD4 menores de 100 células/ μ l que vivan en áreas hiperendémicas, lo cual se define como más de 10 casos por 1.000 pacientes por año. Esta profilaxis puede suspenderse cuando el conteo de CD4 alcance las 200 células/ μ l⁸. Algunos reportes hablan de tasas de mortalidad elevadas, hasta de 80%⁴⁵. El pronóstico depende del diagnóstico y el tratamiento oportunos.



FIGURA 6. Criptococosis mucocutánea. Cortesía Dra. Mónica Gaviria. Dermatóloga Universidad Pontificia Bolivariana (UPB).

Criptococosis

La criptococosis es una infección producida por la levadura encapsulada *Cryptococcus neoformans* variedad *neoformans*, que es ubicua en la naturaleza⁴⁶. Era la segunda infección oportunista más frecuente en pacientes con VIH/sida y se presentaba en 5% a 10% de todos los pacientes con infección por el VIH⁴⁷, antes de la introducción de la terapia HAART y de la profilaxis contra infecciones por hongos con triazoles, como el fluconazol⁴⁸. Se encuentra frecuentemente en lugares ricos en heces de aves en donde reside el hongo en forma de pequeñas conidias⁴⁶.

La patogénesis de la infección es similar a la de las otras micosis oportunistas que se presentan en los pacientes VIH/sida. Las esporas se inhalan del ambiente y quedan

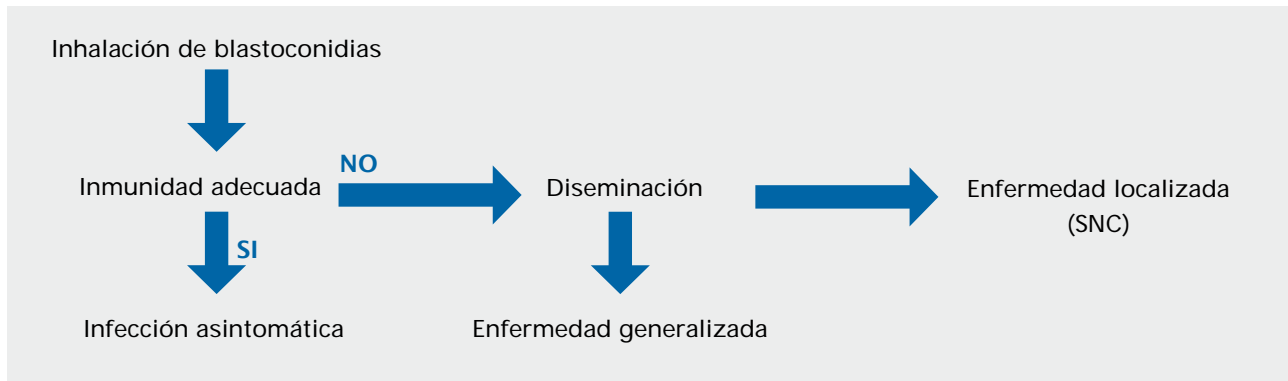


GRÁFICO 1. Formas de enfermedad de la criptococosis y vías de transmisión según el estado inmunitario del paciente⁴⁶.

contenidas en los alvéolos por el sistema inmunitario; se produce se gemación y se difunden por el torrente sanguíneo, produciendo la infección en diferentes sitios. La presentación clínica varía según la competencia inmunitaria del huésped (TABLA 4)⁴⁶.

Clínicamente, puede afectar prácticamente cualquier órgano o sistema, con mayor frecuencia, el sistema nervioso central. También puede haber manifestaciones cutáneas variables, desde lesiones papulares umbilicadas similares al molusco contagioso, hasta lesiones verrucosas, que simulan celulitis o úlceras. También, puede comprometer las mucosas, las vías genito-uritarias y el globo ocular⁴⁶(FIGURA 6).

Se presenta, generalmente, cuando los conteos de CD4 son menores de 50 células⁷, aunque algunos autores reportan que se presenta con conteos menores de 100 CD4⁹. El tratamiento se hace con anfotericina B 49 o fluconazol para los casos de compromiso meníngeo o diseminado, incluso, sugieren que las combinaciones con 5-flucitosina son más efectivas; y se aconseja el tratamiento con itraconazol para las formas extrameníngeas, ya que éste no penetra adecuadamente al sistema nervioso central^{50,51}. Los pacientes deben continuar con una profilaxis antimicótica de por vida con fluconazol o itraconazol, por el alto riesgo de recaída de la infección⁵².

Peniciliosis

Penicillium marneffei es un hongo dimorfo que es endémico en el sureste asiático. Su reservorio se desconoce, pero se asocia a los bosques húmedos ricos en bambú. Se ha descrito que la rata del bambú, ocasionalmente, es portadora del hongo; sin embargo, se cuestiona su papel patogénico⁵³.

Puede producir infecciones tanto en inmunocompetentes como en inmunodeficientes. Su presentación era exótica y, antes de la aparición del VIH, sólo había re-

portados 40 casos. Luego de la aparición del VIH, se han presentado alrededor de 1.500 casos en un solo hospital⁵⁴.

Aunque es un hongo endémico de Asia, se han reportado casos en diferentes países, como Estados Unidos, Alemania, Holanda, Italia, Francia y otros, luego de realizar viajes a áreas endémicas⁵⁵⁻⁵⁸. En pacientes con compromiso importante de la inmunidad celular, *P. marneffei* produce enfermedad diseminada grave y en áreas endémicas se considera una entidad definitoria de sida⁵⁹.

La enfermedad se presenta con síntomas inespecíficos, como fiebre, malestar, pérdida de peso, anemia, adenopatías, hepatoesplenomegalia y tos¹¹. Típicamente, presenta lesiones cutáneas similares al molusco contagioso, con pápulas umbilicadas que pueden tener necrosis central, presentes en 70% de los pacientes⁹. Los rayos X de tórax son normales en la mitad de los casos, lo que hace difícil el diagnóstico de la infección⁶⁰.

Esta enfermedad infecciosa aparece con conteos de linfocitos T CD4 menores de 50 células en más de 80% de los casos, según una de las series más grandes publicada recientemente¹¹; sin embargo, otras referencias citan que la infección puede aparecer con menos de 100 CD4⁹.

El tratamiento se hace con anfotericina B por dos semanas, seguido por itraconazol por 10 semanas, y se sugiere profilaxis continua con itraconazol por la alta tasa de recidivas⁵⁴ o, por lo menos, hasta que se alcancen conteos de CD4 mayores de 200 células; sin embargo, estos datos son controversiales⁶¹. El pronóstico depende del diagnóstico y el tratamiento oportunos⁹.

Nuevas alternativas terapéuticas

Debido al aumento de la incidencia de infecciones micóticas asociadas a la infección por VIH/sida, se han desarrollado nuevos agentes antifúngicos que permiten controlar de una forma más eficaz estas infecciones.

Afortunadamente, estos antimicrobianos ya se encuentran disponibles en nuestro medio⁶².

El voriconazol es un antifúngico con espectro antimicrobiano contra las diferentes especies de *Candida*, incluidas las especies no *albicans*, como *Candida krusei*, *Candida tropicalis*, *Candida glabrata* y *Candida parapsilosis*. Además, es efectivo contra *Cryptococcus* spp., *Aspergillus* spp., *Fusarium* spp., *Histoplasma* spp. y *Blastomyces* spp., entre otros⁶³. Está aprobado como primera línea de tratamiento para aspergilosis invasiva⁶⁴. Se considera de segunda línea de tratamiento en los casos de candidiasis, con respuestas equiparables a las del fluconazol y con más efectos adversos⁶⁵.

El posaconazol es el azol con mayor espectro antifúngico, con acción contra la mayoría de especies de *Candida* y *Aspergillus*, *Fusarium* spp., *Histoplasma* spp., *Coccidioides* spp., *P. marneffeii*, *Sporothrix schenckii* y *C. neoformans*, entre otros⁶². Además, es el único azol con actividad contra los cigomicetos. Está aprobado su uso para profilaxis antifúngica en caso de inmunosupresión grave⁶⁶ y en candidiasis orofaríngea resistente a fluconazol e itraconazol⁶⁷.

Las equinocandinas tienen espectro antifúngico contra la mayoría de especies de *Candida* y *Aspergillus*⁶². Están aprobadas para el tratamiento de candidiasis invasiva⁶⁸ y son terapias alternativas en candidiasis oroesofágicas resistentes⁶².

Conclusiones

Debido a la alta incidencia de la infección por VIH/sida y a la presentación clínica compleja y variada de las infecciones oportunistas asociadas a este síndrome, es crucial para los médicos de cualquier especialidad que estén a cargo de estos pacientes hacer un examen dermatológico minucioso, conociendo ampliamente las diversas manifestaciones clínicas en la piel de estas infecciones micóticas.

Las infecciones por hongos en los pacientes con VIH/sida son polimórfas en su presentación, lo que hace imprescindible la confirmación microbiológica del agente causal. La sospecha clínica es la principal herramienta que conduce al aislamiento del hongo, lo que constituye el primer paso en el esquema terapéutico.

Es vital conocer los niveles de linfocitos T CD4 por debajo de los cuales aparece cada una de estas infecciones oportunistas para, de manera precoz, instaurar la profilaxis con el agente antimicrobiano adecuado. Los pacientes con VIH/sida deben manejarse en equipos multidisciplinarios, en los que un dermatólogo pueda, de manera temprana, evaluar cualquier lesión cutánea que aparezca para determinar la necesidad de toma de exámenes complementarios según la impresión diag-

nóstica. El advenimiento de nuevos antifúngicos permite el tratamiento y la respuesta clínica de microorganismos que anteriormente eran considerados como resistentes. El desarrollo progresivo de técnicas de laboratorio más rápidas y sensibles y de nuevos antifúngicos permitirá, en el futuro, hacer un diagnóstico y tratamiento tempranos, y disminuir por consiguiente la morbimortalidad inherente a estas infecciones.

Agradecimientos

Especiales a las doctoras Ángela Zuluaga y Mónica Gaviria por sus correcciones y valiosos aportes, y a la doctora Mónica Gaviria por las seis fotografías del artículo.

Referencias

1. Merson HM, O'Malley J, Serwadda D, Apisuk C. HIV Prevention 1. The history and challenge of HIV prevention. *Lancet* 2008;372:475-88.
2. Sharma SK, Hadhiravan T. Management of the patient with HIV infection In: Rakek RE, Bope ET, editors. *Conn's Current Therapy* 2008. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008. p. 47-61.
3. Nnoruka EN, Chukwuka JC, Anisui BN. Correlation of mucocutaneous manifestations of HIV/AIDS infection with CD4 counts and disease progression. *Int J Dermatol.* 2007;46(Suppl.2):14-8.
4. Aly R, Berguer T. Common superficial fungal infections in patients with AIDS. *Clin Infect Dis.* 1996;22(Suppl.2):S128-32.
5. Conant MA. Fungal infections in immunocompromised individuals. *Dermatol Clin.* 1996;14:155-62.
6. Karp CL, Auwaerter PG. Coinfection with HIV and tropical infectious diseases. II. Helminthic, fungal, bacterial, and viral pathogens. *Clin Infect Dis.* 2007;45:1214-20.
7. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents Recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America *MMWR* 2009;58 (No. RR-4). Atlanta, 2009.
8. Hajjeh RA, Pappas PG, Henderson H, Lancaster D, Bamberger DM, Skahan KJ, et al. Multicenter case-control study of risk factors for histoplasmosis in human immunodeficiency virus-infected persons. *Clin Infect Dis.* 2001;32:1215-20.
9. Hogan MT. Cutaneous infections associated with HIV/AIDS. *Dermatol Clin.* 2006;24:473-95.
10. Mylonakis E, Barlam TF, Flanigan T, Rich JD. Pulmonary aspergillosis and invasive disease in AIDS. Review of 342 cases. *Chest.* 1998;114:251-62.
11. Wu TC, Chan JWM, Ng CK, Tsang DNC, Lee MP, Li PCK. Clinical presentations and outcomes of *Penicillium marneffeii* infections: a series from 1994 to 2004. *Hong Kong Med J.* 2008;14:103-9.

12. van Baarlen P, van Belkum A, Summerbell RC, Crous PW, Thomma BPHJ. Molecular mechanisms of pathogenicity: how do pathogenic microorganisms develop cross-kingdom host jumps? *FEMS Microbiol Rev.* 2007;31: 239-77.
13. Rigopoulos D, Pappas V, Katsambas A. Cutaneous markers of HIV infection. *Clin Dermatol.* 2004;22:487-98.
14. Gupta AK, Bluhm R, Cooper EA, Summerbell RC, Batra R. Seborrheic dermatitis. *Dermatol Clin.* 2003;21:401-12.
15. Berger S, Stoner MF, Hobbs ER, Hayes TJ, Boswell RN. Cutaneous manifestations of early human immunodeficiency virus exposure. *J Am Acad Dermatol.* 1988;19:298-303.
16. Marino CT, McDonald E, Romano JF. Seborrheic dermatitis in acquired immunodeficiency syndrome. *Cutis.* 1991;50:217-8.
17. Plewig G, Jansen T. Seborrheic dermatitis. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ. *Fitzpatrick's Dermatology in general medicine.* Seventh edition. 2007. New York, Mc Graw Hill, 219-25.
18. Soeprono FF, Schinella RA, Cockerell CJ, Comite SL. Seborrheic-like dermatitis of acquired immunodeficiency syndrome: a clinicopathologic study. *J Am Acad Dermatol.* 1986;14:242-8.
19. Puig L, Fernández-Figueras T, Ferrandiz C, Ribera M, de Moragas JM. Epidermal expression of 65 and 72 kd heat shock proteins in psoriasis and AIDS-associated psoriasiform dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 1995;33:985-9.
20. Prose NS, Abson KG, Scher RK. Disorders of nails and hair associated with human immunodeficiency virus infection. *Int J Dermatol.* 1992;32:453-7.
21. Gupta AK, Taborda P, Taborda V, Gilmour J, Rachlis A, Salit I, *et al.* Epidemiology and prevalence of onychomycosis in HIV positive individuals. *Int J Dermatol.* 2000;39:746-53.
22. Herranz P, García J, De Lucas R, González J, Pena JM, Díaz R, *et al.* toenail onychomycosis in patients with acquired immune deficiency syndrome: treatment with terbinafine. *Br J Dermatol.* 1997;137:577-80.
23. Weismann K, Knudsen EA, Pedersen C. White nails in AIDS/ARC due to *Trichophyton rubrum* infection. *Clin Exp Dermatol.* 1988;13:24-5.
24. Surjushe A, Kamath R, Oberai C, Sapple D, Thakre M, Dharmshale S, *et al.* A clinical and mycological study of onychomycosis in HIV infection. *Indian J Dermatol Leprol Venerol.* 2007;73:397-401.
25. Conant MA. The AIDS epidemic. *J Am Acad Dermatol.* 1994;31(Suppl.):S47-50.
26. Johnson RA. Dermatophyte infections in human immune deficiency virus (HIV) disease. *J Am Acad Dermatol.* 2000;43:S135-42.
27. Venkatesan P, Perfect JR, Myers SA. Evaluation and management of fungal infections in immunocompromised patients. *Dermatol Ther.* 2005;18:44-57.
28. Arribas JR, Hernández-Albujar S, González-García JJ, Pena JM, González A, Canedo T, *et al.* Impact of protease inhibitor therapy on HIV-related oropharyngeal candidiasis. *AIDS.* 2000;14:979-85.
29. de Repentigny L, Lewandowski D, Jolicoeur P. Immunopathogenesis of oropharyngeal candidiasis in human immunodeficiency virus infection. *Clin Microbiol Rev.* 2004; 14(4):729-59.
30. Barchiesi F, Arzeni D, Del Prete MS, Sinicco A, Falconi DF, Pasticci MB *et al.* Fluconazole susceptibility and strain variation of *Candida albicans* isolates from HIV-infected patients with oropharyngeal candidosis. *J Antimicrob Chemother.* 1998;41:541-8.
31. Wright SW, Johnson RA. Human immunodeficiency virus in women: mucocutaneous manifestations. *Clin Dermatol.* 1997;15:93-111.
32. EC-clearinghouse on oral problems related to HIV infection and WHO collaborating centre on oral manifestations of the immunodeficiency virus. Classification and diagnostic criteria for oral lesions in HIV infection. *J Oral Pathol Med.* 1993;22:289-91.
33. Ruhnke M. Mucosal and systemic fungal infections in patients with AIDS: prophylaxis and treatment. *Drugs.* 2004;64:1163-80.
34. Radentz WH. Opportunistic fungal infections in immunocompromised hosts. *J Am Acad Dermatol.* 1989;20:989-1003.
35. Thomas CF Jr, Limper AH. Pneumocystis pneumonia. *N Engl J Med.* 2004;350:2487-96.
36. Edman JC, Kovacs JA, Masur H, Santi DV, Elwood HJ, Sogin ML. Ribosomal RNA sequence shows *Pneumocystis carinii* to be a member of the fungi. *Nature.* 1988;334:519-22.
37. Morris A, Beard CB, Huang L. Update on the epidemiology and transmission of *Pneumocystis carinii*. *Microbes Infect.* 2002;4:95-103.
38. Pareja JG, Garland R, Koziel H. Use of adjunctive corticosteroids in severe adult non-HIV *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Chest.* 1998;113:1215-24.
39. Yale SH, Limper AH. *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients without acquired immunodeficiency syndrome: associated illness and prior corticosteroid therapy. *Mayo Clin Proc.* 1996;71:5-13.
40. Randall CJ, Yarnold PR, Schwartz DN, Weinstein RA, Bennett CL. Improvements in outcomes of acute respiratory failure for patients with human immunodeficiency virus-related *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162:393-8.
41. Nahimana A, Rabodonirina M, Helweg-Larsen J, Meneau I, Fancioli P, Bille J *et al.* Sulfa resistance and dihydropteroate synthase mutants in recurrent *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Emerg Infect Dis.* 2003;9:864-70.
42. Solari R, Corti M, Cangelosi D, Escudero M, Negroni R, Saccheri C, *et al.* Disseminated histoplasmosis with lesions restricted to the larynx in a patient with AIDS. Report of a case and review of the literature. *Rev Iberoam Micol.* 2007;24:164-6.
43. McKinsey DS, Spiegel RA, Hutwagner L, Stanford J, Drinks MR, Brewer J, *et al.* Prospective study of histoplasmosis in patients infected with human immunodeficiency virus: incidence, risk factors, and pathophysiology. *Clin Infect Dis.* 1997;24:1195-203.
44. Centers for Disease Control and Prevention. Revision of the CDC surveillance case definition for the acquired im-

- munodeficiency syndrome. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 1987;(RR-10):1-59.
45. Wheat LJ, Connolly-Stringfield PA, Baker RL, Curfman MF, Eads ME, Israel KS, *et al.* Disseminated histoplasmosis in the acquired immune deficiency syndrome: clinical findings, diagnosis and treatment, and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 1990;69:361.
 46. Calza L, Manfredi R, Donzelli C, Marinacci G, Colangeli V, Chiodo F. Disseminated histoplasmosis with atypical cutaneous lesions in an Italian HIV-infected patient: another autochthonous case. *HIV Med*. 2003;4:145-8.
 47. Subramanian S, Mathai D. Clinical manifestations and management of cryptococcal infection. *J Postgrad Med*. 2005;51(Suppl.1):S21-6.
 48. Dromer F, Mathoulin S, Dupont B, Laporte A. Epidemiology of cryptococcosis in France: a 9-year survey (1985-1993). French Cryptococcosis Study Group. *Clin Infect Dis*. 1996;23:82-90.
 49. Kaplan J, Hanson D, Dworkin MS, Frederick T, Bertolli J, Lindegren ML, *et al.* Epidemiology of human immunodeficiency virus-associated opportunistic infections in the United States in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2000; 30(Suppl.1):S5-14.
 50. Kshirsagar NA, Kirodian BG. Liposomal drug delivery system from laboratory to patients: our experience. *Proc Indian Natn Sci Acad*. 2002;B68:333-48.
 51. Brouwer AE, Rajanuwong A, Cheirakul W, Griffin GE, Larsen RA, White NJ, *et al.* Combination antifungal therapies for HIV-associated cryptococcal meningitis: a randomized trial. *Lancet*. 2004;363:1764-7.
 52. Saag MS, Graybill RJ, Larsen RA, Pappas PG, Perfect JR, Powderly WG, *et al.* Practice guidelines for the management of cryptococcal disease. *Clinical Infectious Diseases*. 2000;30:710-8.
 53. Palella FJ, Delaney K, Moorman A, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, *et al.* Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med*. 1998;338:853-60.
 54. Chariyalertsak S, Sirisanthana T, Supparatpinyo K, Praparatanapan J, Nelson KE. Case-control study of risk factors for *Penicillium marneffei* infection in human immunodeficiency virus-infected patients in northern Thailand. *Clin Infect Dis*. 1997;24:1080-6.
 55. Sirisanthana T, Supparatpinyo K. Epidemiology and management of penicilliosis in human immunodeficiency virus-infected patients. *Int J Infect Dis*. 1998;3:48-53.
 56. Sobottka I, Albrecht H, Mack D, Stellbrinck HJ, van Lunzen J, Tintelnot K, *et al.* Systemic *Penicillium marneffei* infection in a German AIDS patient. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1996;15:256-9.
 57. Jones PD, See J. *Penicillium marneffei* infection in patients infected with human immunodeficiency virus: late presentation in an area of nonendemicity [Letter]. *Clin Infect Dis*. 1992;15:744.
 58. Viviani MA, Tortorano AM, Rizzardini G, Quirino T, Kaufman L, Padhye AA, *et al.* Treatment and serological studies of an Italian case of penicilliosis marneffei contracted in Thailand by a drug addict infected with the human immunodeficiency virus. *Eur J Epidemiol*. 1993;9:79-85.
 59. Sirisanthana T. *Penicillium marneffei* infection in patients with AIDS. *Emerg Infect Dis*. 2001;7:561.
 60. Li PC, Tsui MC, Ma KF. *Penicillium marneffei*: indicator disease for AIDS in South East Asia. *AIDS* 1992;6:240-1.
 61. Lee N. Penicilliosis: an AIDS-defining disease in Asia. *Hong Kong Med J*. 2008;14:88-9.
 62. Hung CC, Chen MY, Hsieh SM, Sheng WH, Hsiao CF, Chang SC, *et al.* Discontinuation of secondary prophylaxis for Penicilliosis marneffei in AIDS patients responding to highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. 2002;16:672-3.
 63. Rivas AM, Cardona NM. Antimicóticos de uso sistémico: ¿con que opciones terapéuticas contamos? *Rev CES Med*. 2009;23:61-76.
 64. Johnson LB, Kauffman CA. Voriconazole. A new triazole antifungal agent. *Clin Infect Dis*. 2003;36:630-7.
 65. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, Bennett JE, Green RE, Oestmann JW, *et al.* Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med*. 2002;347:408-15.
 66. Ally R, Schurmann D, Kreisel W, Carosi G, Aquirreboengoa K, Dupont B, *et al.* A randomized, double-blind, double-dummy, multicenter trial of voriconazole and fluconazole in the treatment of esophageal candidiasis in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis*. 2001;33:1447-54.
 67. Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, Perfect J, Ullmann AJ, Walsh TJ, *et al.* Posaconazole Vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med*. 2007;356:348-59.
 68. Skiest DJ, Vázquez JA, Anstead GM, Graybill JR, Reynes J, Ward D, *et al.* Posaconazole for the treatment of azole refractory oropharyngeal and esophageal candidiasis in subjects with HIV infection. *Clin Infect Dis*. 2007;44:607-14.
 69. Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, Colombo AL, Thompson-Moya L, Smietana J, *et al.* Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med*. 2002;347:2020-9.