

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**Departamento de Microbiología**



**Micosis y colonización por levaduras en la infección VIH:  
estudio prospectivo**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR  
PRESENTADA POR**

**María Soledad Cuétara García**

**Directores**

**Juan José Picazo de la Garza**

**Antonio Rodríguez-Noriega Belaustegui.**

**Madrid 2004**

**ISBN: 978-84-8466-996-8**

**© María Soledad Cuétara García, 1994**

Universidad Complutense

Facultad de Medicina

TÍTULO *MICOSIS Y COLONIZACIÓN POR LEVADURAS EN LA INFECCIÓN VIH:  
ESTUDIO PROSPECTIVO.*

Tesis que, para optar al grado de Doctor, presenta al Claustro de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense la Dra. M<sup>ª</sup> Soledad Cuétara García, Licenciada en Medicina y Cirugía.

DIRECTORES DE TESIS:

Profesores Juan J. Picazo de la Garza y Antonio Rodríguez Noriega

LUGAR DE REALIZACIÓN: Servicio de Microbiología y Unidad de Infección VIH. Hospital 12 de Octubre. Madrid

Madrid, 6 de Febrero de 1994.



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE  
FACULTAD DE MEDICINA

CATEDRA DE MICROBIOLOGIA MEDICA  
CATEDRATICO: PROF. J. J. PICAZO DE LA GARZA

CIUDAD UNIVERSITARIA  
28040 MADRID

El Profesor D. Juan J. Picazo de la Garza, Catedrático de Microbiología I de la Universidad Complutense.

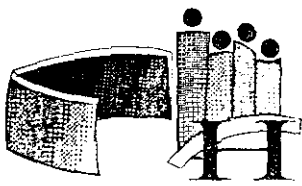
CERTIFICA: Que M<sup>e</sup> Soledad Cuétara García ha realizado bajo mi dirección los trabajos correspondientes a su Tesis Doctoral " MICOSIS Y COLONIZACIÓN POR LEVADURAS EN LA INFECCIÓN VIH: ESTUDIO PROSPECTIVO".

Revisado el presente trabajo, reúne a mi juicio méritos suficientes para que su autora opte con ella al grado de Doctor.

Queda conforme para su presentación para ser juzgado como Tesis y para que así conste y surta efectos oportunos firmo la presente en Madrid a 24 de Febrero de 1993.



Fdo. Prof. D. Juan J. Picazo de la Garza



HOSPITAL UNIVERSITARIO  
12 DE OCTUBRE  
MADRID



El Prof. D. Antonio Rodríguez-Noriega Belaustegui, Jefe de Servicio de Microbiología del Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid.

CERTIFICA: Que M<sup>a</sup> Soledad Cuétara García ha realizado bajo mi dirección los trabajos correspondientes a su Tesis Doctoral " MICOSIS Y COLONIZACIÓN POR LEVADURAS EN LA INFECCIÓN VIH: ESTUDIO PROSPECTIVO".

Revisado el presente trabajo, reúne a mi juicio méritos suficientes para que su autora opte con ella al grado de Doctor.

Queda conforme para su presentación para ser juzgado como Tesis y para que así conste y surta efectos oportunos firmo la presente en Madrid a 24 de Febrero de 1993.

Fdo. Prof. D. Antonio Rodríguez-Noriega Belaustegui

a mis padres,  
a mi esposo y  
a mis hijos.

## *AGRADECIMIENTOS*

Deseo expresar mi más sincera gratitud a todas las personas que, con su colaboración han hecho posible la realización de este trabajo.

Y muy especialmente a la Dra. Amalia del Palacio, que con su experiencia en Micología Clínica, me ha brindado consejos y orientaciones esenciales en la elaboración de la tesis, por dedicarme tantas horas de su tiempo durante todos estos años, por trasmitirme un modo de trabajo que es lo más valioso que llevo de su enseñanza. Por ofrecerme su amistad.

Quiero significar mi agradecimiento al Prof. JJ Picazo de la Garza y al Prof. A. Rodríguez Noriega, bajo cuya dirección ha sido realizado este trabajo, por sus acertados consejos en la supervisión del mismo, así como el haber puesto a mi alcance todos los recursos humanos y materiales para su logro.

También quiero expresar mi gratitud a todos los miembros del Servicio de Microbiología Clínica y de la Unidad de Infección VIH del Hospital 12 de Octubre, implicados en los aspectos asistenciales y diagnósticos de los pacientes con infección VIH, que de alguna manera u otra, han contribuido a la realización de este trabajo con una mención especial al Dr. Rafael Rubio, al Dr. Federico Pulido, al Dr. Ramón Costa, y sobre todo Maria Luz Santos González, por poder contar siempre con ella, por su calidez.

Agradezco muy sinceramente a Fernando Fuentes toda la ayuda prestada, para mi inestimable, por todo su tiempo invertido en esta tesis, colaborando en el estudio estadístico, y al Dr. Javier de la Cruz, del Servicio de Epidemiología Clínica del Hospital 12 de Octubre.

A mi familia, por permitirme robar parte del tiempo que les habría dedicado. Especialmente, a mi madre , por su apoyo incondicional, a Carlos por estar a mi lado en los momentos más difíciles, a Cynthia y a Rosa por su generosa presencia.

## INDICE

I. INTRODUCCIÓN	1
1 La infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana.	
Síndrome de Inmunodeficiencia (SIDA)	1
1.1 Historia	1
1.2 Epidemiología	4
1.3 Etiología y patogenia	5
1.4 Respuesta y alteraciones inmunológicas en la infección VIH	13
1.5 Historia natural de la infección VIH. Criterios diagnósticos de SIDA	16
1.6 Diagnóstico de la infección VIH	20
1.7 Tratamiento de la infección VIH	23
1.8 Micosis en la infección VIH	25
2 Hongos levaduriformes y levaduras	33
2.1 Taxonomía. Definición	33
2.2 Ecología y distribución	34
2.3 Hongos levaduriformes y levaduras de importancia médica	35
2.3.1 Género <i>Candida</i>	36
2.3.1.1 Habitación. Estado de portador	36
2.3.1.2 Cambio del estado comensal a parasitario	41
2.3.2 Género <i>Trichosporon</i>	41
2.3.3 Género <i>Malassezia</i>	43
2.3.4 Género <i>Cryptococcus</i>	44
2.3.5 Género <i>Rhodotorula</i>	45
II. OBJETIVOS	46
1 Justificación y planteamiento del trabajo	47

<b>III. MATERIAL Y MÉTODOS</b>	<b>49</b>
1 Sujetos y pacientes	50
2 Valoración clínica	50
3 Valoración microbiológica en general	53
4 Estudio micológico	56
4.1 Toma de muestras para el estudio micológico	56
4.2 Visión directa	57
4.3 Cultivo	57
4.4 Identificación fúngica	58
5 Enfermedades coexistentes	59
6 Terapéutica previa o coexistente	59
7 Valoración y seguimiento de los enfermos	59
8 Análisis estadístico	60
9 Figuras	63
<b>IV. RESULTADOS</b>	<b>68</b>
1 Análisis de la población con infección VIH	69
1.1 Epidemiología	69
1.1.1 Características demográficas	69
1.1.2 Seguimiento de los pacientes	70
1.1.3 Análisis de la población conforme a la infección VIH	71
1.2 Descripción clínica de los pacientes según la infección VIH	72
1.3 Variables numéricas: análisis uni y multifactorial	73
2 Análisis de la población control	78
2.1 Epidemiología	78
2.1.1 Características demográficas	78
2.1.2 Análisis de la población conforme a la infección VIH	80

<b>3 Descripción de la población con micosis</b>	<b>80</b>
<b>3.1 Candidosis orofaríngea</b>	<b>82</b>
3.1.1 Descripción epidemiológica	83
3.1.2 Descripción clínico-micológica	83
3.1.3 Relación con los diferentes parámetros analíticos y la presencia de candidosis oral	85
3.1.4 Valor de distintos parámetros basales en el desarrollo posterior de candidosis oral	90
3.1.5 Valor de la candidosis orofaríngea en relación a la progresión de los individuos con infección VIH a diversos cuadros clínicos	91
<b>3.2 Esofagitis candidiásica</b>	<b>92</b>
3.2.1 Descripción epidemiológica	93
3.2.2 Descripción clínico-micológica	93
3.2.3 Relación entre diferentes parámetros analíticos y la presencia de candidosis esofágica	96
3.2.4 Valor de distintos parámetros basales en el desarrollo posterior de esofagitis candidiásica	98
3.2.5 Valor de la esofagitis candidiásica en relación a la progresión de los individuos con infección VIH a diversos cuadros clínicos	99
<b>3.3 Vaginitis candidiásica</b>	<b>100</b>
3.3.1 Descripción epidemiológica	100
3.3.2 Descripción clínico-micológica	100
3.3.3 Relación entre diferentes parámetros analíticos y la presencia de candidosis vaginal	101

<b>4 Balanitis candidiásica</b>	<b>103</b>
4.0.1 Descripción epidemiológica	103
4.0.2 Descripción clínico-micológica	104
4.0.3 Relación entre diferentes parámetros analíticos y la presencia de balanitis candidiásica	104
<b>4.1 Dermatomicosis</b>	<b>105</b>
4.1.1 Descripción epidemiológica	105
4.1.2 Descripción clínico-micológica	106
4.1.3 Relación entre diferentes parámetros analíticos y la presencia de dermatomicosis	107
4.1.4 Valor de distintos parámetros basales en el desarrollo posterior de dermatomicosis	109
<b>4.2 Micosis profunda</b>	<b>110</b>
4.2.1 Descripción epidemiológica	110
4.2.2 Descripción clínico-micológica	111
4.2.3 Relación entre diferentes parámetros analíticos y la presencia de micosis profunda	112
4.2.4 Valor de distintos parámetros basales en el desarrollo posterior de micosis profunda	114
<b>5 Colonización cutáneomucosa por Levaduras</b>	<b>115</b>
Cultivos superficiales sin significado clínico	115
5.1 Descripción de la población según colonización cutáneomucosa	118
5.1.1 Individuos sin colonización cutaneomucosa	118
5.1.1.1 Epidemiología	118
5.1.1.2 Analítica	119
5.1.2. Individuos con aislamientos cutaneomucosos	121
5.1.2.1 Epidemiología	121

5.1.2.2. Análisis de los resultados micológicos	122
5.1.2.3. Correlación entre diversos parámetros analíticos y la presencia de colonización cutaneo-mucosa	127
5.2 Portadores orofaríngeos de levaduras	129
5.2.1 Descripción epidemiológica	130
5.2.2 Análisis de los resultados micológicos	131
5.2.3 Correlación entre diferentes parámetros analíticos y la presencia de portador faríngeo asintomático	132
5.3 Portadores rectales levaduriformes	134
5.3.1 Descripción epidemiológica	135
5.3.2 Análisis de los resultados micológicos	135
5.3.3 Correlación entre diferentes parámetros analíticos y la presencia de portadores rectales	138
5.4 Portadores urinarios levaduriformes	139
5.4.1 Descripción epidemiológica	139
5.4.2 Análisis de los resultados micológicos	140
5.4.3 Correlación entre diferentes parámetros analíticos y la presencia de portador urinario	142
5.5 Portadores de levaduras en el cuero cabelludo	143
5.5.1 Descripción epidemiológica	143
5.5.2 Análisis de los resultados micológicos	144
5.5.3 Correlación entre diferentes parámetros analíticos y el estado de portador	146
5.6 Portadores axilares de levaduras	147
5.6.1 Descripción epidemiológica	147
5.6.2 Análisis de los resultados micológicos	148
5.6.3 Correlación entre diferentes parámetros analíticos y el	

estado de portador axilar	149
5.7 Portadores públicos de levaduras	151
5.7.1 Descripción epidemiológica	151
5.7.2 Análisis de los resultados micológicos	152
5.7.3 Correlación entre diferentes parámetros analíticos y el estado de portador	154
5.8 Figuras	156
V. DISCUSIÓN	168
1 Prevalencia de las micosis en la infección por el VIH	170
2 Prevalencia de la colonización cutáneo-mucosa por levaduras en la infección VIH	200
3 Relación entre colonización e infección por levaduras en la infección VIH	215
VI. CONCLUSIONES	220
VII. RESUMEN	227
VIII. BIBLIOGRAFIA	229
IX. ABREVIATURAS	256

# **I.- INTRODUCCIÓN**

## **1.- LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA . SÍNDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA (SIDA).**

La enfermedad conocida como Síndrome de Inmunodeficiencia adquirida (SIDA) fue reconocida por primera vez a comienzos de la década de 1980. Su aparente transmisión entre homosexuales y, más significativamente, su transmisión a hemofílicos y otras personas que reciben transfusión de productos sanguíneos sugirieron el compromiso de un agente infeccioso.

Este agente se identificó como un retrovirus por medio del uso de los conocimientos y técnicas provenientes de trabajos previos que se habían emprendido para explorar la relación entre dichos virus y los cánceres humanos. Esto ha llevado a una mejor comprensión de la etiología de la enfermedad y sus vías de transmisión; ayudando en el diagnóstico y en el desarrollo de fármacos antivirales, útiles en el manejo de la enfermedad aunque no totalmente exitosos. Obviamente, queda mucho por hacer como conseguir una vacuna totalmente protectora. En esta introducción intentaremos resumir algunos de los aspectos relacionados con la infección por el VIH.

### **1.1.- Historia.**

La leucemia, el linfoma y otros trastornos hematopoyéticos están ampliamente distribuidos en especies de animales y se producen no solo en humanos y otros mamíferos, sino también en pájaros, reptiles, peces e incluso moluscos. En muchos casos la causa próxima es la infección por un **retrovirus**. Estos fueron descubiertos en pollos en las primeras décadas de este siglo por Ellerman y Bang (leucemia) (1) y por Rous (sarcomas) (2). Desde entonces se han descrito no solo muchos otros **retrovirus** sino también muchas enfermedades con las cuales se han asociado y que se listan en la tabla 1.1.

Tabla 1.1. Enfermedades representativas de las cuales los retrovirus son el agente etiológico*	
Virus	Enfermedades representativas
V. de la leucosis aviaria	Linfoma bursal
V. de la leucemia murina	Linfoma tímico, eritroleucemia enfermedad neurológica paralítica.
V. de la leucemia felina	Linfoma de células T y B, anemia, aborto espontáneo, inmunodeficiencia (SIDF)
V. de la leucemia de gibones	Leucemia linfoide y granulocítica
V. de la leucemia bovina	Linfoma, linfocitosis persistente
SIV	Enfermedad símil SIDA
HTLV-I	Leucemia de células T del adulto, inmunosupresión, paraparesia espástica tropical
HTLV-II	Leucemia de células pilosas (?)
VIH-1, VIH-2	SIDA

\*Reproducción de "Enfermedades infecciosas y sus agentes etiológicos". Mandell 2ª ed, pp1420.

Abreviaturas: HTLV, virus T-linfotrófico humano; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana; SIV, virus de la inmunodeficiencia en simios.

Los **retrovirus** se caracterizan por ser virus envueltos que contienen **RNA genómico**, y por lo tanto para establecer la infección y su replicación intracelular, es necesaria la integración del **DNA "provirus"** en el genoma de la célula huésped. Dicho DNA viral es una copia del RNA viral formada gracias a la presencia en el virión de la **transcriptasa inversa** (entidad funcional consistente en dos enzimas: **DNA polimerasa** y **ribonucleasa**). Además dichos virus se caracterizan por su gran variabilidad genética obtenida por la variabilidad antigénica debida a errores en la transcriptasa inversa.

Dado que los retrovirus animales descritos previamente podían crecer en fibroblastos, parecía que esto también podía lograrse con retrovirus humanos. Sin embargo, a pesar de muchos esfuerzos, no se logró el aislamiento convincente de un retrovirus humano biológicamente activo cuando se usaron estos sistemas de cultivos celulares disponibles.

Debido a que cada vez era más evidente que sería necesario el crecimiento de células infectadas (i.e. células hematopoyéticas) para la detección de retrovirus humanos, se buscaron factores que permitiesen el crecimiento de diferentes células hematopoyéticas. Este esfuerzo tuvo éxito con el descubrimiento por parte de Morgan y colaboradores (3) del factor actualmente denominado **Interleukina -2 (IL-2)** ( antiguamente : factor de crecimiento de células T, TCGF) que se usa para establecer cultivos a partir de una variedad de neoplasias de células T humanas (4).

Usando estos cultivos junto con ensayos sensibles para la **transcriptasa inversa**, Poiesz y colaboradores pudieron aislar el *HTLV-I* ( *virus linfotrófico de células T humanas tipo I* ), el primer retrovirus humano, de varios casos de leucemias/linfomas cutáneos de células T (5-6). Si bien estas neoplasias se describieron primero como **micosis fungoides y síndrome de Sézary**, actualmente se denominan **leucemias de células T del adulto (ATL)**. Se demostró que el *HTLV-I* se transmitía horizontalmente.

Con técnicas similares, Kalyanaraman y col. (7), aislaron el segundo retrovirus humano, *HTLV-II* , a partir de células de un paciente con una variante de células T de **leucemia de células pilosas**.

A comienzos de la década de 1980, se observó por primera vez una enfermedad epidémica, nueva y letal, que conocemos como **SIDA** (8-9). El agrupamiento de los casos, su aparente transmisión sexual y por productos sanguíneos sugerían etiología infecciosa. Dado que el agente todavía estaba presente en productos sanguíneos filtrados, no podía ser una bacteria ni un microorganismo más grande. Diversos hallazgos hicieron que los retrovirus fueran una posibilidad atractiva:

-en primer lugar, el SIDA era una enfermedad de células T, y los retrovirus humanos conocidos eran tróficos para dicha célula.

-en segundo lugar, los retrovirus animales, sobre todo el virus de la leucemia felina, comunmente se asocian a trastornos inmunosupresores (10).

-en tercer lugar, la enfermedad tenía un comienzo retardado después de la transmisión presuntiva.

La hipótesis inicial fue que una cepa de HTLV-I era el agente del SIDA , pero esto no resultó así. Fue Montagnier y col. en 1983, los que aislan en un paciente con Síndrome Linfadenopático un retrovirus al que denominó *virus asociado a linfadenopatía (LAV)* (11). En 1984 los equipos de Gallo y Levy, aislan y cultivan un virus semejante al descrito por Montagnier al que llaman *virus de los linfocitos T humanos III (HTLV-III)* y *virus relacionado con el SIDA (ARV)* , respectivamente (12 y 13).

Para aunar criterios al ser los tres, la misma entidad básica, en 1986, el Comité Internacional de Nomenclatura Viral lo definen como *virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1)* (14). Para diferenciarlo del *VIH-2* (también llamado *HTLV-IV* o *LAV-2*) aislado en 1986 inicialmente en un paciente con SIDA de Africa Occidental, más parecido estructuralmente al *virus de la inmunodeficiencia del simio (SIV)* (15-16).

Por lo tanto, *VIH-1* y *2* son el tercer y cuarto retrovirus humanos descritos. En nuestro trabajo nos referiremos principalmente a la patología relacionada con el *VIH-1*, designándolo en el texto como *VIH*.

### **1.2.- Epidemiología.**

Los primeros casos descritos de SIDA fueron detectados a raíz de un agrupamiento inhabitual de enfermedades, como el sarcoma de Kaposi y la neumonía por *Pneumocystis carinii*, en varones jóvenes homosexuales (17-18). En un período breve comenzaron a

describirse casos de SIDA en otras poblaciones como drogadictos por vía intravenosa (17), hemofílicos (19-21), receptores de transfusión sanguínea (22), haitianos (23), mujeres con relaciones heterosexuales con hombres pertenecientes a los grupos de riesgo del SIDA (24) y niños nacidos de madres con factores de riesgo (25).

A 1 de Junio de 1991 se habían comunicado a la OMS un total de 366.455 casos de SIDA, aunque se presume que la cifra real es de un millón y medio, según el Dr. J. Chin, director del programa del SIDA de la OMS . (VII Conferencia Internacional sobre el SIDA, Florencia, 16-21 Junio 1991). Solo 18 países de los 180 que existen en el mundo no han comunicado hasta ahora casos de SIDA. Por otro lado, se calcula que existen 9-11 millones de sujetos infectados por el virus, muchos de ellos en la actualidad asintomáticos. La tasa de casos de SIDA por 100.000 habitantes en EEUU es de 67.6. En Europa, suiza, Francia y España son los que presentan una mayor tasa de infección (26.4, 28.8 y 18.9 respectivamente).

En España a 2 de Abril de 1991 se han declarado 8.123 casos de SIDA. En Cataluña se han declarado 2.337 casos , en la Comunidad de Madrid 1.738 y en el País Vasco 776. Estas tres comunidades presentan las tasas de prevalencia por millón de habitantes más altas del país (356.25 Cataluña, 332.26 País Vasco y 323.21 Comunidad de Madrid). (Fuente: Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III).

### **1.3.- Etiología y patogenia.**

El *VIIH-1* es un miembro de la familia **lentivirus** de los **retrovirus humanos** (26) (tabla 1.2). El nombre de estos virus proviene de la lenta evolución que provocan.

Como se observó mediante microscopía electrónica, el virión maduro tiene un **core cilíndrico** denso que encierra dos moléculas de RNA viral . Rodea al core una **envoltura lipídica esférica** adquirida cuando el virión brota de la superficie de una célula infectada (figura 1.1)

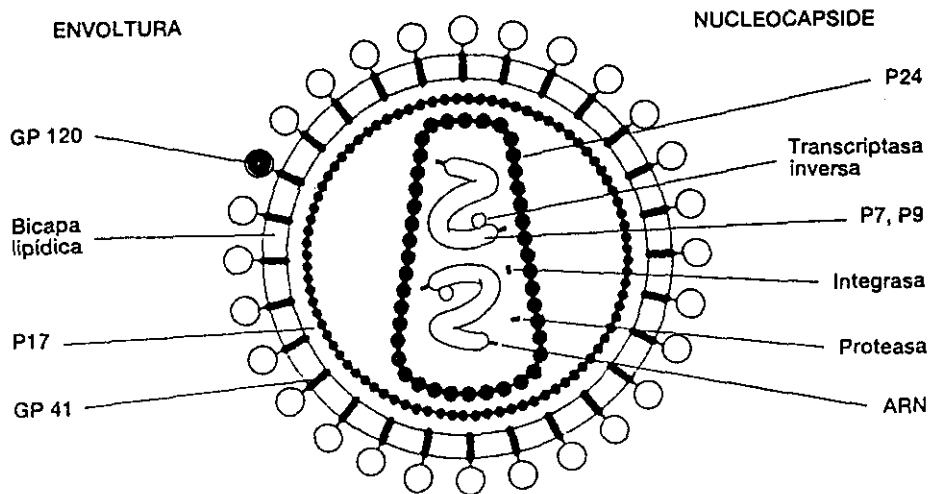


Figura 1.1: estructura del *virus de inmunodeficiencia humana*

#### TABLA 1.2. FAMILIA RETROVIRUS HUMANOS

- 1.- Subfamilia oncornavirus (transforman cels en cultivo y causan tumores en el huésped)
  - 1.1- *HTLV-I. Virus de la leucemia de cels T humanas*  
Epidem. Japon ,Caribe.  
Transmisión VIH  
Clínica: 1% de individuos infectados desarrollan leucemia de cels. T del adulto.
  - 1.2- *HTLV-II.* Epidem. desconocida  
Clínica. "
- 2.- Subfamilia lentivirus (fusionan y matan cels en cultivo, y causan infecciones lentas en el huésped)
  - 2.1- *VIH-1 (HTLV-III, LAV, LAV-1)*  
Epidem. mundial  
Clínica: SIDA
  - 2.2- *VIH-2 (HTLV-IV, LAV-2)*  
Epidem. Africa, casos aislados en Europa y EEUU  
Clínica: SIDA
- 3.- Subfamilia spumavirus (vacuolizan cels en cultivo y causan infecciones no evidentes).  
Epidem. desconocida  
Clínica. "

El **genoma viral del VIH-1** mide alrededor de 10 kilobases de longitud (27). Consiste en tres genes estructurales **gag**, **pol** y **env**, localizados entre segmentos más cortos denominados **secuencias de repetición terminal largas (RTL)**. El gen **gag** codifica los componentes del core (proteína p24, p18 y p55), **pol** codifica las enzimas virales implicadas en la replicación viral (**transcriptasa inversa, una proteasa e integrasa**), y **env** codifica las proteínas internas y externas de la envoltura (**proteínas gp120, gp 41 y p17**) (28-30) (Figura 1.2).

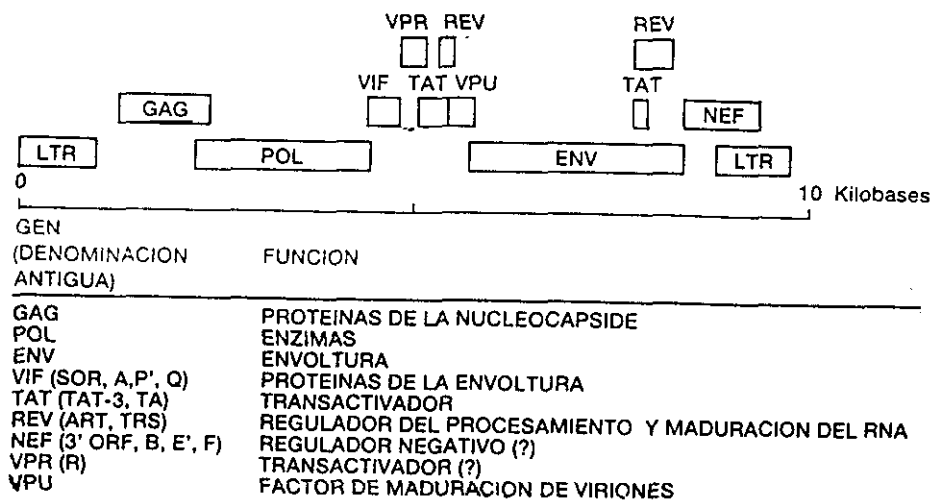


Figura 1.2: Genoma del *virus de inmunodeficiencia humana*

Sin embargo, a diferencia de muchos otros retrovirus como el virus de la leucemia murina, el genoma del *VIH-1* también contiene otros genes y marcos de lectura abierta que no codifican proteínas estructurales. Algunos de estos productos de genes ayudan a regular

o modular la replicación viral; la función de otros, si tienen alguna, no se conoce. Otros genes identificados en el genoma *VIIH-1* incluyen *tat* (transactivador), *rev* (regulador de expresión de las proteínas del virión), *nef* (factor negativo), *vpr* (proteína viral R) y *vpu* (proteína viral U) (31). La expresión de estos genes tiene un impacto significativo sobre los mecanismos inmunopatogénicos del virus.

Un segundo aspecto sorprendente del *VIIH-1* es la variabilidad genómica, la cual no está distribuida en forma regular, y gran parte de ella está agrupada en el gen *env*. Incluso dentro del gen *env*, regiones de hipervariabilidad están separadas por regiones altamente conservadas. Estas últimas deben representar partes de la proteína de envoltura que son críticas para la función de envoltura y cuya secuencia por ende no puede alterarse en forma sustancial sin pérdida de la viabilidad viral.

El ciclo vital del *VIIH-1* es el siguiente:

1º- exposición al virus. Este se transmite casi con exclusividad por contacto sexual, exposición parenteral a la sangre o productos, y en forma perinatal, de madres infectadas a sus hijos.

2º- unión del virión libre a la superficie de la célula diana mediante una interacción específica entre la envoltura vírica y la membrana de la célula huésped. Se ha demostrado que la especificidad de esta interacción entre el virus y la célula se debe a una interacción de alta afinidad entre la molécula vírica gp120 y la molécula CD4 de la célula blanco, lo cual tiene una expresión predominante sobre los linfocitos CD4, actuando como un receptor de alta afinidad con el *VIIH* (32-34). Además de los linfocitos CD4, son capaces de unirse e infectarse por el *VIIH* las células del linaje monocito - macrófago y otras (35-40).

3º- Internalización celular donde se desnuda. Esto es mediado por fusión de la envoltura viral con la membrana plasmática celular u por endocitosis de vacuolas, para ello es necesario no solo la unión a nivel proteína CD4 sino se piensa que también es necesaria

una 2ª proteína de superficie celular porque células de ratón que expresan en su superficie proteína CD4 humana, permiten su unión a viriones pero no se lleva a cabo la internalización o desnudamiento, bloqueándose una infección productiva.

4ª- Transcripción en sentido inverso del RNA viral a DNA viral lineal de doble cadena en el citoplasma de la célula infectada, gracias a la **transcriptasa inversa**. Este DNA viral puede existir en una forma no integrada (forma episomal) o como provirus integrado en el genoma de la célula huésped, mediante un enlace covalente. Para la integración, este DNA retroviral, es transportado al núcleo donde primero es circularizado y luego integrado por la **endonucleasa (o integrasa viral)**. Después de la integración del provirus, la infección puede entrar en una fase latente dentro de la célula, hasta que se produzca la activación de la misma,, en dicho momento el DNA proviral transcribe el RNA genómico viral y el RNA mensajero viral. La posterior síntesis proteica, procesamiento y ensamblaje del virus conduce, en última instancia, al brote de viriones maduros de la superficie celular (Figura 1.3) (41).

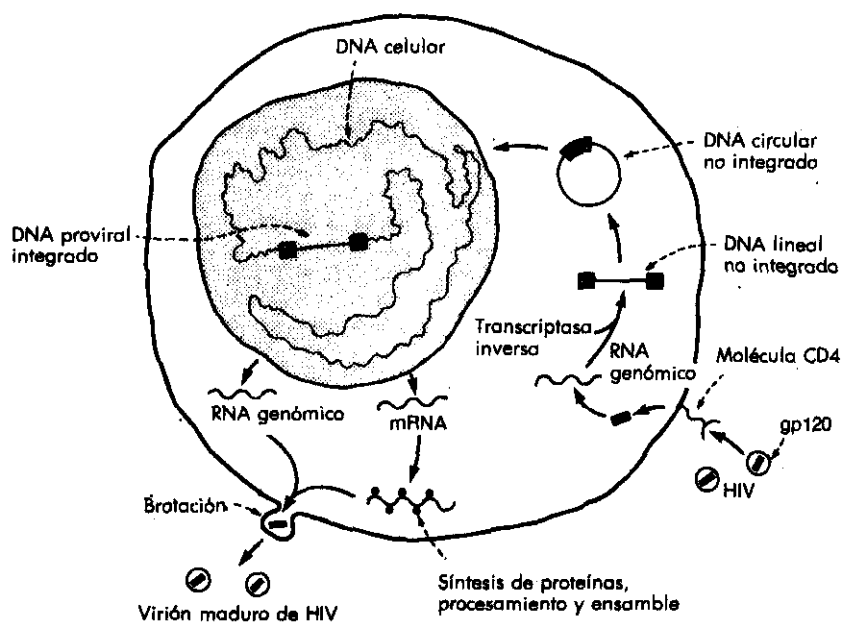


Figura 1.3.: Diagrama esquemático del ciclo vital del VIH

Aunque los primeros cultivos de *VIIH* se hicieron en linfocitos de sangre periférica y células procedentes de los ganglios linfáticos de pacientes infectados, después ha sido posible cultivar el virus a partir de numerosos tejidos y líquidos corporales como: cerebro, líquido alveolar (42), líquido cefalorraquídeo (26,43), plasma acelular, médula osea, semen (44), secreciones vaginales (45-46), orina (26), epitelio intestinal, leche materna (47), saliva (26, 48-49), líquido amniótico (50), heces y lágrimas (51). Es probable que el virus desempeñe en algunos de estos tejidos un importante papel en la fisiopatología de la enfermedad y en su transmisión (28,52); de hecho se ha demostrado transmisión en : sangre, semen, secreción vaginal y leche . Ha habido algún caso aislado por mordedura pero no se sabe si obedeció a la saliva o a la abrasión seguida de contacto con sangre infectada.

Una de las características biológicas más importantes de la infección por *VIIH-1* in vitro e in vivo se relaciona con las **propiedades citopáticas** del virus. La piedra clave de la infección por *VIIH-1* en las personas enfermas es una depleción progresiva de los linfocitos CD4, que conduce en último término a la inmunodeficiencia y a la aparición de infecciones secundarias y neoplasias ( cuando  $CD4 < 200/mm^3$  ) (53-55). El *VIIH-1* in vitro es altamente citopático para los linfocitos CD4 y para las líneas celulares linfoides. Se han propuesto distintos mecanismos citopáticos:

1- dicho efecto estaría en relación con la acumulación de gran cantidad de DNA viral no integrado, en las células infectadas, pero no existe evidencia experimental de ello (56)

2- la producción de gran número de viriones y la brotación de la superficie celular: aumentaría la permeabilidad celular favoreciendo la lisis (57)

3- formación de **sincitios multicelulares (células gigantes multinucleares)** que representan la fusión de células que expresan la envoltura glucoproteica gp120 del *VIIH-1* con otras células, que expresan CD4 y no necesariamente infectadas (Figura 1.4) (58-61). Así por medio de la formación de sincitios una célula infectada puede ser responsable de la muerte de muchas otras no infectadas. Sin embargo, aunque se han observado células gigantes

multinucleadas (sincitios) en los nódulos linfáticos (62) y en el cerebro de pacientes con infección VIH , no hay acuerdo sobre su importancia citopática in vivo (62).

Además , recientemente se ha informado (63), que las células infectadas también pueden ser destruidas en ausencia de formación de sincitios y parece que hay por lo menos un mecanismo de depleción de CD4 distinto (i.e. las células infectadas por *VIH* que expresan antígenos virales en su superficie pueden ser eliminadas por células citotóxicas HLA-restringidos y HLA-no restringidas, como parte de la vigilancia inmunológica; o fallo concomitante de órganos hematopoyéticos en la producción de células maduras ).



Figura 1.4: micrografía electrónica de los sincitios

Los datos analizados indican que el VIH tiene "in vivo" dos principales células dianas, que expresan en su superficie el receptor viral, la molécula CD4: el monocito y el linfocito "helper". La estrategia del virus parece consistir en un "nicho ecológico doble":

-la resistencia del monocito al efecto citopático viral, le permite una replicación constante y la diseminación de la infección a otros tejidos donde se transformará en macrófago, comportándose como principal célula reservorio.

-el ambiente en el linfocito CD4+ condiciona un estado de latencia y una replicación viral explosiva, cuando este linfocito es activado en el curso de la respuesta inmune. Referente a este último punto debemos añadir que :

.los últimos trabajos indican que no existe un período de latencia absoluta en la enfermedad y que todos los pacientes tienen virus infeccioso circulante en el plasma. Así en la fase media o crónica, representa bajos niveles de expresión viral, mientras que en la fase aguda y en la final de la infección, existirían altos niveles de replicación viral (i.e. en SIDA el 1% de linfocitos T helper, y el 1/400 de células mononucleares están infectadas).

.la infección de células CD4 "in vivo" origina, por mecanismos mal conocidos no solo un **defecto cualitativo** en su funcionamiento desde los primeros estadios de la infección , sino también como ya hemos referido antes un **defecto cuantitativo** por distintos medios.

.la activación de los linfocitos T, induciría en la célula infectada la síntesis de los factores necesarios para la reactivación viral, originando un nuevo ciclo de replicación y reinfección.

Todo intento de erradicación de la infección por parte del sistema inmune parece condenado al fracaso: la lisis de las células portadoras en su superficie de determinantes virales (como gp120) tiene como consecuencia la autodestrucción del sistema inmunológico. El sistema entraría así en un círculo vicioso en el que toda su reacción frente al VIH, como la activación linfocitaria originada en el curso de la respuesta inmune frente a las infecciones sufridas por el huésped, tendería a agravar la inmunodeficiencia originada por la infección, (Figura 1.5)(64

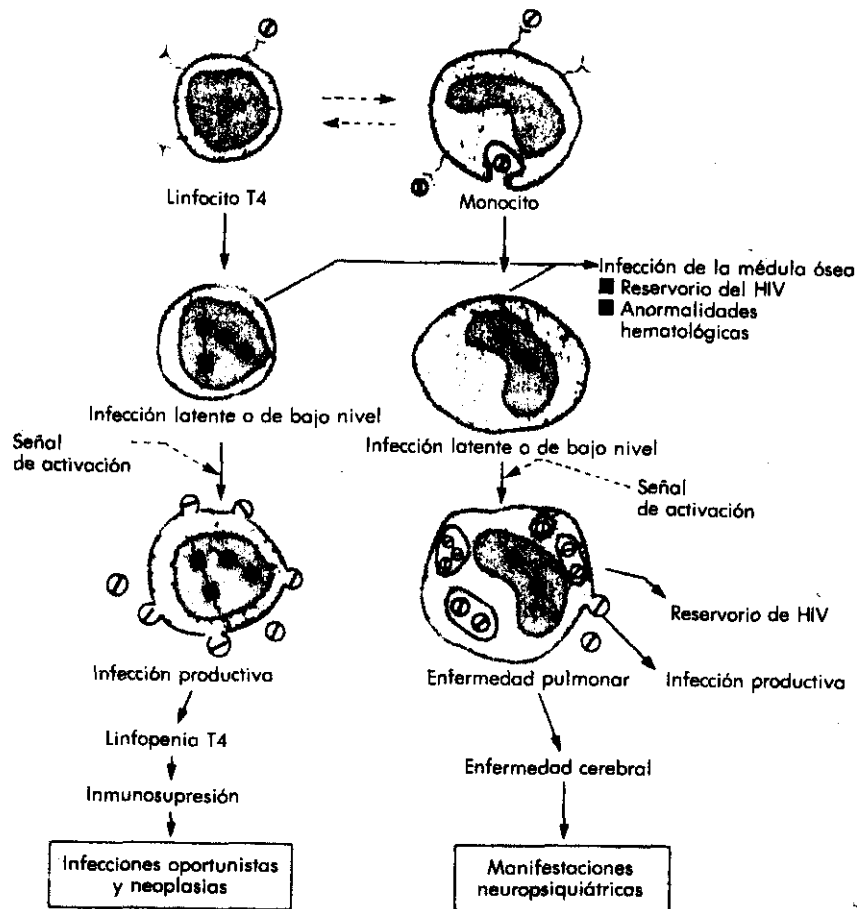


Figura 1.5: Diagrama esquemático de los mecanismos patogénicos de la infección VIH

#### 1.4.- Respuesta y alteraciones inmunológicas en la infección VIH.

La inmunidad antiviral comprende dos grandes grupos de respuestas: una **específica** ( que incluye síntesis de anticuerpos específicos y la generación de células citotóxicas con restricción HLA ) y otra **inespecífica** ( que conlleva la síntesis de factores solubles y células sin restricción HLA) (tabla 1.3)

Sin embargo, la respuesta del huésped al *VIH* es insuficiente, los anticuerpos neutralizantes tienden a disminuir con el paso del tiempo, y por diversas razones, su acción es poco efectiva; en definitiva, por diversos mecanismos (alta variabilidad antigénica...) el virus escapa a la protección que el sistema inmunológico nos proporciona frente a otras infecciones.

Las alteraciones inmunológicas (tabla 1.4) difieren en grado y frecuencia en los distintos estadios clínicos de la infección, habiendo una tendencia a que las alteraciones sean más severas con la progresión clínica de la enfermedad

Tabla 1.3: Respuesta Inmune frente al *VIH*

## 1. INMUNIDAD ANTIVIRAL ESPECIFICA

### 11. HUMORAL:

-Anticuerpos antiproteínas estructurales

gag: p7, p9, p24 (su descenso-->SIDA)

pol: proteasa, integrasa, T. inversa

env: p17, gp120, gp41 (su descenso--> mal pronóstico)

-Anticuerpos antiproteína reguladora (tat, rev, nef)

-Anticuerpos citotóxicos

-Anticuerpos neutralizantes (antienv): están aumentados en estadios II y III del CDC (72). Su disminución indica mal pronóstico.

### 12. CELULAR CON RESTRICCIÓN HLA:

-Linfocitos CD8+ (citotóxicos) reconocen células con expresión en superficie de Antígenos virales: gag, pol, env, nef.

## 2. INMUNIDAD ANTIVIRAL INESPECIFICA

### 21. FACTORES SOLUBLES:

-Interferón, citocinas

### 22. CELULAR SIN RESTRICCIÓN HLA:

- cel NK, cel K, ADCC (citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos, su disminución indica mal pronóstico)

Tabla 1.4: Alteraciones inmunológicas en la infección VIH

**1.ALTERACIONES EN LA INMUNIDAD HUMORAL:**

-Hiper gammaglobulinemia policlonal (debida quizá a la alta incidencia de infecciones por *citomegalovirus* y *virus de Epstein-Barr*, que son conocidos activadores policlonales para células B.

-Disminución en la producción de anticuerpos específicos en respuesta a neoantígenos o antígenos de memoria ( la imposibilidad de las células B de producir una respuesta adecuada de tipo IgM, se traduce en una mayor susceptibilidad frente a bacterias piógenas, así como una disminución en la respuesta a vacunas).

**2.ALTERACIONES EN LA INMUNIDAD CELULAR:****Linfocitos CD4:**

-Depleción reflejada en la marcada linfopenia que presentan estos pacientes al final de la enfermedad.

-Disminución en la respuesta proliferativa a antígenos, aloantígenos y mitógenos, y producción de una anergia sistémica con ausencia de respuesta cutánea en las reacciones de hipersensibilidad retardada frente a antígenos comunes.

-Disminución en la producción de IL-2

-Disminución en la expresión CD4.

**Linfocitos CD8:**

-Debido a que parecen ser resistentes al efecto citopático viral aumentan significativamente en términos de valor absoluto, no solo en diferentes estadios de la enfermedad, sino también en individuos seronegativos de alto riesgo. Su disminución en las fases finales podría facilitar la replicación VIH.

**Monocitos-Macròfagos:**

-No existe déficit cuantitativo ni en sangre ni a nivel tisular, pero sí trastornos cualitativos a nivel de quimiotaxis y fagocitosis.

**Células "natural killer":**

-No existen déficit cuantitativos incluso cuando se desarrolla SIDA, sin embargo, la citotoxicidad espontánea y la dependiente de anticuerpos está disminuida.

### **1.5.- Historia natural de la infección VIH**

La infección *VIH* es una enfermedad transmisible y dinámica que comprende un amplio espectro de manifestaciones clínicas, que pueden variar desde una infección asintomática a enfermedades graves que se desarrollan en el seno de una inmunodeficiencia severa, como son las infecciones oportunistas y las neoplasias. Algunos trabajos indican que en adolescentes y adultos el período entre la primoinfección con *VIH* y el desarrollo de **SIDA** es largo y variable con una media estimada de 7-10 años (65-69).

Períodos de incubación más cortos se han descrito en niños infectados perinatalmente y en ancianos. La historia natural de la infección *VIH* se caracteriza por un progresivo deterioro de la función inmune. Los linfocitos CD4 son la célula diana del *VIH* y su disminución en el tiempo se correlaciona con el deterioro de la salud (70-71) .

#### **Sistema de clasificación de la infección VIH. Definición de caso SIDA.**

En 1986, los CDC publicaron un sistema de clasificación del espectro de las condiciones relacionadas con la infección *VIH* en adolescentes y adultos (72), siendo actualmente la más aceptada y por dicho motivo es la que nosotros hemos empleado en nuestro estudio. Se colocan a las personas infectadas en cuatro categorías clínicas, mutuamente excluyentes:

grupo I: infección aguda. La infección primaria por *VIH* condiciona manifestaciones clínicas en más de un 50% y se asocia a seroconversión; tras un período de incubación de dos a cuatro semanas aparece un cuadro imitando a la infección por influenza o mononucleosis con o sin meningitis aséptica. Los síntomas desaparecen entre 15-30 días.

grupo II: seropositivo asintomático; para ser clasificados en este grupo, no han debido padecer previamente signos o síntomas que fueran clasificados en los grupos III o IV. Los portadores asintomáticos progresan a SIDA entre un 30 % y un 70% en ocho años.

grupo III: linfadenopatía generalizada persistente; se define por la presencia de adenopatías de al menos un cm., palpables en dos o más lugares extrainguinales persistentes por más de tres meses, en ausencia de una enfermedad concurrente u otra condición que explique el cuadro, distinto de la infección *VIH*

grupo IV: enfermedad sintomática por *VIH*. Se subclasifica en uno o más subgrupos designados por letras (A-E) independientemente de la presencia o ausencia de linfadenopatías.

.subgrupo A. Síndrome constitucional. Debe cumplir uno o más de los siguientes requisitos: fiebre persistente más de un mes, pérdida de peso involuntario de más del 10% del peso basal o diarrea crónica de más de un mes de evolución, en ausencia de enfermedad concurrente u otra condición que no sea la propia infección *VIH*.

.subgrupo B. Enfermedad neurológica. Definida como uno o más de los siguientes procesos: demencia, mielopatía o neuropatía periférica y como siempre en ausencia de enfermedad o condición distinta de la infección *VIH*

.subgrupo C. Enfermedades infecciosas secundarias. Asociación de una enfermedad infecciosa e infección por *VIH*. La mayoría son reactivaciones endógenas, dependiendo de la prevalencia del lugar y con frecuencia manifestándose en sus formas diseminadas. Se dividen en dos categorías:

Categoría C-1. Incluye a los pacientes que presentan 1 de las 12 enfermedades infecciosas listadas como "definitorias de caso SIDA" de 1987 (73):

1. Neumonía por *Pneumocystis carinii*
2. Criptosporidiasis crónica
3. Toxoplasmosis
4. Estrongiloidosis extraintestinal
5. Isosporidiasis
6. Candidiasis esofágica, bronquial o pulmonar
7. Criptococosis
8. Histoplasmosis
9. Infección por micobacteria: *Micobacterium avium-intracellulare* o *M. kansasii*
10. Infección por *Citomegalovirus*.
11. Infección por el *Virus del herpes simplex* mucocutánea crónica o diseminada
12. Leucoencefalopatía multifocal progresiva

Categoría C-2. Incluye aquellos que presentan alguna de las seis enfermedades infecciosas secundarias siguientes:

1. Leucoplasia velluda oral
2. *Herpes zoster* con afectación de múltiples dermatomas
3. Bacteriemia recurrente por *Salmonella spp.*
4. Nocardiosis
5. Tuberculosis
6. Candidiasis oral .

.subgrupo D. Neoplasias secundarias. Diagnóstico de uno o más cánceres de los que se conoce su asociación a la infección por el *VIIH* y que aparecen en la lista de enfermedades indicativas del SIDA y al menos moderadamente indicativos del defecto de la inmunidad celular:

1. Sarcoma de Kaposi
2. Linfoma no Hodgkin (linfoma de células pequeñas no hendidas o sarcoma inmunoblástico)
3. Linfoma cerebral primario.

.subgrupo E. Otros trastornos en la infección por el *VIIH*. Presencia de enfermedades o trastornos clínicos no clasificables en los subgrupos anteriores que puedan ser atribuidos a la infección por el *VIIH* y/o pueden ser indicativos de un defecto de la inmunidad celular. La neumonitis intersticial linfoide, se incluye en este apartado. Además pertenecen a este subgrupo aquellos pacientes cuyos signos o síntomas podrían ser atribuidos tanto a la infección del *VIIH* como a otra enfermedad no clasificable en los otros grupos, y pacientes con otras enfermedades en curso o tratamiento podrían ser complicados o alterados por la infección por el *VIIH*. Como ejemplos se incluyen pacientes con síntomas constitucionales que no cumplen los criterios del subgrupo A, pacientes con enfermedades infecciosas no contenidas en el subgrupo C y pacientes con neoplasias no listadas en el subgrupo D.

Una clasificación distinta fue publicada en 1987 para niños menores de 13 años de edad (74). Sin embargo, aunque basados en la clínica el sistema de los CDC (72) tiene varios inconvenientes:

1- es jerárquico ( se presume que tienen enfermedad más avanzada las personas ubicadas en una categoría más alta); sin embargo, las categorías no reflejan progresión de la enfermedad. Por ejemplo, un número de estudios prospectivos demostró que el estadio III no está asociado a un mayor grado de inmunopatología o un riesgo de desarrollo de SIDA mayor que el II

2- el sistema de los CDC (72) no contiene variables pronosticas y no puede utilizarse para predecir el deterioro inmunológico futuro y la evolución de la enfermedad.

En 1990, la OMS publica un sistema de estadiaje para la infección VIH y fue basado primariamente en criterios clínicos, incluyendo las determinaciones de linfocitos CD4 (75). El CDC, en Agosto de 1991, revisó el sistema de clasificación de la infección VIH en adolescentes y adultos estableciendo distintos subgrupos que integran el espectro clínico con los datos inmunológicos, que correlacionan con la historia natural de la infección VIH (76); recientemente se está produciendo la implantación de esta propuesta. Por otra parte se está revisando la definición de caso de SIDA de 1987 que se ampliará para incluir a todos los casos con infección VIH con evidencia de una inmunosupresión severa (linfocitos CD4 < 200/mm<sup>3</sup>).

### **1.6.- Diagnóstico de la infección VIH**

Consiste en demostrar la presencia del virus (77):

a) de forma directa:

-el virión: por cultivo celular, técnica costosa

-o sus productos como: el provirus (DNA bicatenario viral) por la **PCR**

(reacción de la cadena de la polimerasa) o el antígeno p24: por técnicas basadas de enzimoimmunoanálisis EIA. Dicho antígeno es el primer marcador serológico de la infección (78-79)

b) o de forma indirecta: demostrando la respuesta inmune del organismo a la infección por *VIH-1*. Para determinar los anti-*VIH* en suero se utilizan dos tipos de métodos: unos que por su aceptable fiabilidad, bajo coste y fácil realización se emplean como pruebas de screening, pero que dada su menor especificidad se requiere que ante sueros repetidamente positivos sean retestados con métodos más específicos, denominados test confirmatorios (Figura 1.6).

Entre los primeros, el más universalmente aceptado es el enzimoimmunoanálisis (EIA) indirecto (detecta anticuerpos anti-*VIH* globales tipo IgG) y competitivo. Un ELISA positivo en dos test secuenciales tiene una sensibilidad del 98% y una especificidad del 99.8%.

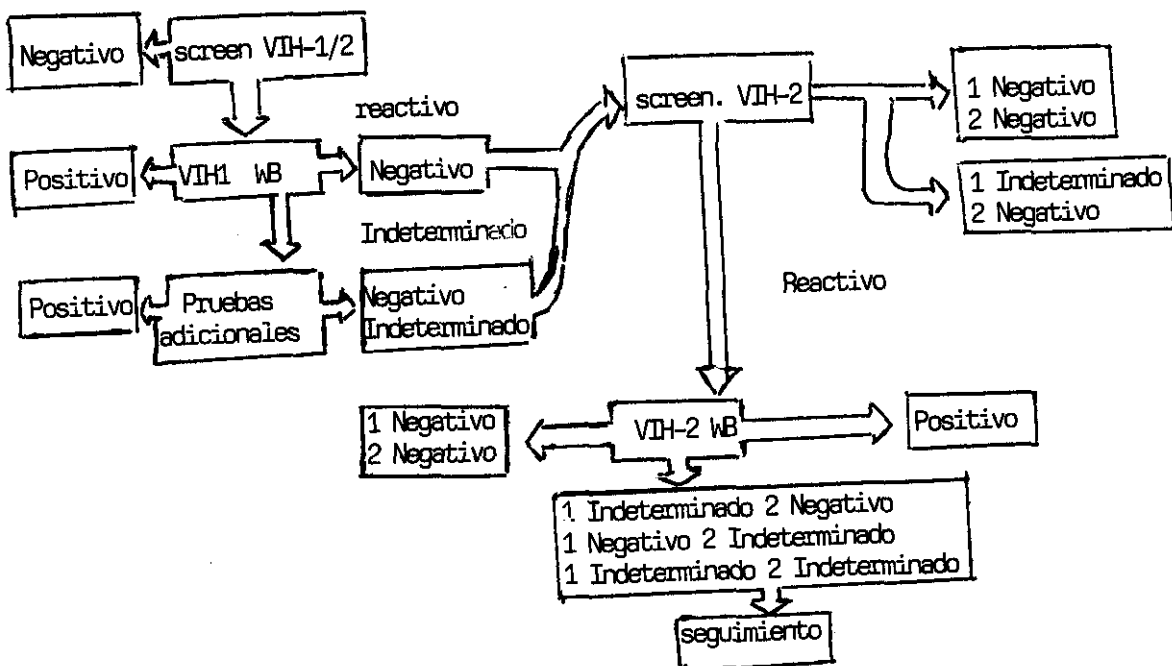


Figura 1.6: algoritmo en el manejo de resultados serológicos de *VIH-1*. Reproducción de "Dax EM. Current Opinion in Infectious Diseases 1993; 6: 191-199.

Entre las pruebas confirmatorias se encuentran:

- el EIA para proteínas del core (anti p24 y p55) y de envoltura (anti p41 y gp 160)
- el Western blot (WB) emplea antígenos virales obtenidos por cultivo celular, identificando anticuerpos específicos frente a las proteínas del VIH. De forma estricta se considera el test como positivo cuando se detectan anticuerpos p24, p31, y gp41 o gp120/160. Sin embargo, aunque dicho criterio aumenta la especificidad disminuye la sensibilidad, porque existen enfermos con SIDA en que los anticuerpos contra las proteínas del core pueden estar ausentes. Por ello algunos autores proponen como criterio de positivo la presencia de dos anticuerpos diferentes dirigidos contra dos de los siguientes antígenos: p24, gp41 o gp120/160). Un patrón indeterminado es aquel con reacción contra uno de estos antígenos, normalmente contra el p24; una explicación puede obedecer a un individuo con infección reciente y aun en fase de seroconversión. En estos individuos con WB indeterminado será necesario repetirlo en 6 - 12 semanas y a los 6 meses. Si desarrolla un segundo anticuerpo será seropositivo, si es negativo o todavía indeterminado puede ser considerado posiblemente como individuo sin infección VIH-1. Si el ELISA es repetidamente positivo y el WB completamente negativo, no se usará dicho paciente como donante. La sensibilidad y especificidad son muy elevadas, próximas al 100%; se estima que la frecuencia de falsos positivos cuando se utilizan conjuntamente el EIA y el WB es de 1/100.000.

- la inmunofluorescencia indirecta (IFI)
- radioinmunoprecipitación (RIPA)
- antígenos recombinantes
- pruebas de detección rápida de anti-VIH.

Debe informarse a las personas con resultados positivos a estas pruebas que están infectados por *VIH*, asesorarlas acerca de las implicaciones de esta infección y aconsejarles eliminar conductas que podrían producir la transmisión a otros. Debe ofrecerse investigación médica y seguimiento a todos los *VIH* seropositivos.

En la Figura 1.7 se presenta el curso temporal de la aparición en el suero de los antígenos y anticuerpos en la infección *VIH-1*:

.entre la exposición al virus y la seroconversión existe un período de tiempo ("período ventana") que en el 95% de los casos es inferior a 6 meses, durante el cual los únicos marcadores de infección que se pueden detectar son : el virus (por cultivo ) o sus productos (antígeno p24 o el DNA viral) (78-79). La antigenemia ocurre dentro de las 2 semanas de la exposición y se puede mantener hasta 5 meses más tarde, para descender y volver a ser positivo cuando la enfermedad está más avanzada (i. e. el 75% de pacientes con SIDA tienen antigenemia p24 positiva). Además su persistencia después de los 5 meses se asocia a peor pronóstico.

.entre 1-3 meses después de la exposición se detectan los anticuerpos específicos contra el core y/o envoltura. Los anticuerpos antienvoltura, transcriptasa inversa y proteínas reguladoras se mantienen toda la infección, pero los anti-p24 disminuyen a medida que avanza la enfermedad hasta desaparecer cuando reaparece la antigenemia p24.

### **1.1.7.- Tratamiento de la infección *VIH***

El conocimiento del ciclo replicativo del *VIH* y las interacciones biológicas con sus células diana, han permitido el diseño de variadas estrategias terapéuticas, muchas de las cuales están siendo evaluadas en ensayos clínicos, y algunos de ellos han demostrado ya su utilidad en el tratamiento de la infección por *VIH*. En líneas generales, el tratamiento de la infección *VIH* se basa en dos pilares fundamentales: 1) supresión de la replicación viral

y por tanto, de sus efectos deletéreos en el sistema inmune y sistema nervioso y 2) restauración de la función inmunológica perdida (drogas inmunomoduladoras) (81-82). En la tabla 1.5 se resumen los fármacos más importantes con actividad anti-VIH y su mecanismo de acción (83).

El fármaco ideal en la infección *VIH* debe cumplir los siguientes criterios: a) efectivo en la inhibición de la replicación del virus de inmunodeficiencia humana en varias células, a niveles que puedan ser utilizados en vivo, b) mínima toxicidad, incluso después de tratamientos prolongados, c) buena penetración en el SNC, d) posibilidad de administración oral, e) relativa vida media larga y f) bajo coste.

La **zidovudina** (3'-azido-2'-3'-dideoximidina) es un análogo de la timidina que inhibe la replicación del *VIH* in vitro, su administración a pacientes con SIDA o CRS, prolonga la supervivencia, mejora la calidad de vida, disminuye la frecuencia y severidad de las infecciones oportunistas, mejora la función neurológica, eleva de forma transitoria el número total de linfocitos CD4 y disminuye la tasa de antigenemia *VIH* (84-85).

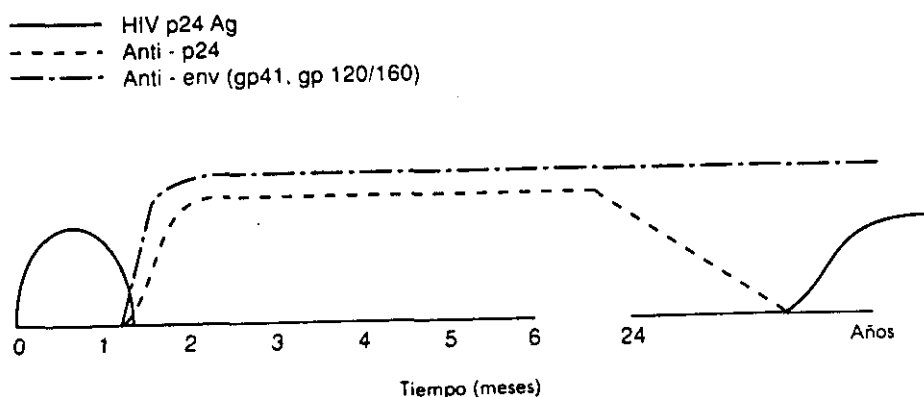


Figura 1.7: Evolución serológica en la infección VIH. Reproducción de "Enfermedades Infecciosas" Mandell 3ª ed pp118

Tabla 1.5: FÁRMACOS CON ACTIVIDAD Anti-VIH (83)	
MECANISMOS DE ACCIÓN	FÁRMACOS
1) Inhibición de la unión del VIH al receptor de la célula huésped.	CD4 soluble
2) Inhibición de la transcriptasa inversa	Zidovudina DDI DDC Ansamicina Foscarnet
3) Inhibición de la glicosilación	Castanospermine Deoxynojirimicin
4) Interferencia con el proceso RNA-M viral	Ribavirina
5)_Inactivación de los ribosomas	GLQ-233
6) Bloqueo del ensamblaje y gemación del virus	Interferón Ampligen Inhibidores de la proteasa
7) Destrucción de células infectadas con toxinas unidas a CD4	CD4-PE CD4-dgA

### 1.8.- Micosis en la infección VIH

La compleja interacción entre los agentes etiológicos productores de micosis y el huésped inmunocomprometido, está excelentemente ejemplarizada por la reciente infección por *VIH*, donde la infección fúngica es una más de la serie de las múltiples infecciones oportunistas secuenciales, ya sean bacteriana, micobacteriana, viral o parasitaria .

La afectación micótica concomitante, puede ser una infección "de novo" o una reactivación de una infección latente y deriva (86) generalmente de:

1) la presencia de características epidemiológicas locales tales como la prevalencia y distribución de los hongos patógenos en el entorno, y

2) alteración del sistema defensivo, que afecta primariamente, aunque no se limita, a la inmunidad celular. De hecho, tanto la incidencia como la severidad de las infecciones fúngicas se incrementan a medida que avanza la infección por el *Virus de Inmunodeficiencia Humana* y la reducción en el conteo de linfocitos CD4 (87).

El problema de las micosis en pacientes infectados por el *VIH-1* es bastante relevante por su: a) etiología, b) frecuencia, c) patogenia, d) clínica, e) diagnóstico, f) tratamiento, y g) servir de definición del síndrome de inmunodeficiencia.

#### a) ETIOLOGÍA

Más de 50 especies fúngicas, de diferente taxonomía y propiedades fisiológicas, han sido aisladas de estos pacientes con SIDA (tabla 1.6), desde patógenos comunes de la piel hasta agentes causales de infecciones invasivas por: levaduras, como *Trichosporon spp* (88), *Rhodotorula spp* (89), *Candida spp* (90) o por hongos miceliales como: *Aspergillus spp* o *Mucor spp* (91-92); las cuales suceden accidentalmente en el SIDA y se asocian particularmente con inyección de drogas por vía parenteral, catéter, granulopenia y/o corticosteroides. Muchas de ellas diagnosticadas postmortem. Alguno de estos, como el *Penicillium mameffei*, es extremadamente raro encontrarlo en condiciones distintas al SIDA (93).

Tabla 1.6. Espectro de micosis relacionadas con el SIDA (93).	
Micosis	Organismo causal
Dermatofitosis	<i>T. rubrum, E. floccosum</i> y otros
Candidosis	<i>C. albicans, C. tropicalis</i> <i>C. parapsilosis, C. guilliermondii</i> <i>C. krusei</i> y otros
Torulopsis	<i>T. candida</i>
Trichosporonosis	<i>T. beigellii</i>
Criptococosis	<i>C. neoformans</i>
Histoplasmosis	<i>H. capsulatum, H. duboisii</i>
Coccidioidomicosis	<i>Coccidioides immitis</i>
Aspergilosis	<i>A. fumigatus, A. flavus, A. nidulans,</i> <i>A. glaucus, A. terreus</i>
Blastomicosis	<i>B. dermatitidis</i>
Paracoccidioidomicosis	<i>Paracoccidioides brasiliensis</i>
Sporotricosis	<i>Sporothrix schenckii</i>
Micosis por hongos miceliales	<i>Fusarium, Paecilomyces, Alternaria,</i> <i>Mucor, Petriellidium, Penicillium.</i>

#### b) FRECUENCIA.

Estudios retrospectivos en pacientes con SIDA en EEUU y Africa, muestran que al menos 58-81% de todos los pacientes con SIDA, han presentado micosis en algún momento durante los pródomos al mismo o después de su desarrollo (94), es más, 10-20 % de ellos murieron como consecuencia directa de la micosis (94). Sin embargo, en Europa, las cifras

según Holmberg (94) eran inferiores, sugiriendo que: o bien los pacientes con SIDA en EEUU y Africa tienen mayor riesgo de infecciones fúngicas (quizá ésto se deba a diferentes tipos de patógenos oportunistas) o bien exista una menor declaración de los mismos en nuestro continente. Además los datos de seguimiento de las micosis en las definiciones de SIDA probablemente estén algo limitadas por la falta de comunicación, ya que frecuentemente solo se anota la primera condición observable que hace cumplir los criterios de SIDA. Por todo ello, son necesarios estudios prospectivos más detallados para valorar la incidencia real de las micosis en SIDA en el continente Europeo (94).

### c) PATOGENIA

La existencia de una micosis en un paciente con infección *VIIH* puede marcar la progresión a una fase más grave de la enfermedad, y puede ser también un hallazgo de mal pronóstico o representar un factor que por sí mismo conduzca a una mayor inmunosupresión. La activación de linfocitos T por estímulo antigénico, puede favorecer la infección del linfocito T por el *VIIH* (95). Sin embargo, las infecciones fúngicas en sí mismas (criptococosis, candidiasis e histoplasmosis) son a menudo una fuente de inmunosupresión para los antígenos circulantes; así aunque pequeñas cantidades antigénicas estimulen la respuesta inmune, un exceso de antígeno (como en micosis agudas : formas invasivas de candidosis, criptococosis y micosis sistémicas por hongos dimórficos; o en infecciones crónicas: dermatofitosis) bloquea la inmunidad celular, además se ha de tener en cuenta el efecto inmunosupresor de los antígenos fúngicos, ya reflejado previamente. Los linfocitos T requieren para ser estimulados, la presencia de antígenos en la superficie del macrófago, y así una vez sensibilizados específicamente, responden a los antígenos (proliferando y liberando linfoquinas con efectos múltiples: localización y activación de macrófagos, linfocitos etc). Dentro de estos antígenos circulantes, los más conocidos y más frecuentes en los pacientes con SIDA, son el manano (candidiasis) y el glucuronoxilomanano (criptococosis).

Por todo ello los antígenos de *Candida* pueden ser un importante cofactor de SIDA, por esta razón es necesario un tratamiento rápido, con energía y eficacia de la candidosis oral y esofágica en individuos con infección por el *Virus de Inmunodeficiencia Humana* (96).

Klein y cols. (97) encontraron en 1984 que la candidosis oral era un hallazgo de mal pronóstico para la progresión del SIDA; más recientemente, otros grupos confirmaron que también es un factor de riesgo independiente para desarrollar neumonía por *P. carinii*, o una progresión rápida al SIDA (98-99). La explicación más probable para estas observaciones quizá sea el que estas infecciones ocurran en el contexto de una profunda disfunción inmunológica, incluyendo paralelamente una deplección de linfocitos CD4 (98-99). Ciertamente infecciones criptocócicas ocurren también en este mismo entorno de deplección de linfocitos CD4 (100).

#### d) VARIEDAD CLÍNICA

Las micosis causadas por patógenos comunes de la piel, como son las dermatofitosis, aunque no tengan significativamente mayor incidencia que en la población normal, tienden a ser en pacientes con infección *VIH* de un curso más severo y más extenso que en individuos no inmunodeprimidos. De este modo, muchas de las infecciones se parecen a las que se ven en otro paciente inmunocomprometido como enfermedad de Hodgkin o en paciente trasplantado o con corticoterapia. Generalmente, sin embargo, las infecciones son incluso más graves y/o difíciles de tratar en los pacientes infectados por *VIH*, ya que las defensas del huésped están más alteradas.

De forma similar, algunas formas clínicas ocurren casi exclusivamente en SIDA ej Sporotrichosis en cerebro (101-102), endoftalmitis por *Cryptococcus neoformans* (103-104) y enteritis ulcerativa por *Candida spp* (105).

#### e) DIFICULTAD DIAGNOSTICA

El curso clínico de infecciones fúngicas profundas en individuos con SIDA es inusual (96) y el diagnóstico requiere una alta prespicacia por parte de los clínicos, además de la identificación histológica del organismo obtenido a través de técnicas invasivas o el aislamiento por cultivo (generalmente en el mismo procedimiento), por ello las micosis pasan con frecuencia desapercibidas durante la vida del paciente y son detectadas sólo en la autopsia (106).

Según Wilkes (106) en una revisión bien documentada en la que comparaba retrospectivamente hallazgos de necropsia con el diagnóstico clínico antemortem en 101 adultos con SIDA de dos hospitales de New York, observó una alta incidencia de infección fúngica sistémica (20%) (11, candidosis, 7 aspergilosis, 2 histoplasmosis, 1 nocardia por autopsia).

#### f) TRATAMIENTO

El tratamiento de las micosis en estos pacientes es frecuentemente menos eficaz que en otro tipo de huéspedes, y está marcado por el alto grado de efectos adversos y toxicidad de los fármacos empleados, junto a una necesidad de prolongar la terapia antimicrobiana como tratamiento supresor continuo, ante las frecuentes recaídas de infecciones persistentes.

#### g) SERVIR DE DEFINICIÓN DE SIDA

Las micosis originalmente incluidas en la definición del SIDA del CDC fueron esofagitis candidiásica, la neumonía, meningitis o encefalitis criptocócica, así como la candidosis diseminada, aspergilosis y zigomicosis (107). Una revisión provisional de la definición, destinada a enfatizar sólo las manifestaciones más graves de la infección VIH, incluyó también la candidiasis bronquial y pulmonar, así como la infección diseminada por *Histoplasma capsulatum*, cuando se acompañaba de evidencia virológica o serológica de

---

Infección por *VIH* (108). Los actuales criterios de 1987 se han perfeccionado suprimiendo la aspergilosis y zigomicosis, que se encuentran sólo ocasionalmente en estos pacientes, e incluyendo la infección por *Coccidioides immitis* (109). Las micosis actualmente empleadas en la definición de SIDA del CDC se encuentran en la Tabla 1.7.

En conclusión: las micosis constituyen en la infección *VIH*, no solo un parámetro útil para el diagnóstico y el pronóstico, sino además su incidencia y espectro en el SIDA y la infección *VIH*, es muy amplia; sin embargo, con el fin de facilitar la lectura de la tesis motivo del doctorando y evitar ser reiterativo, me limitaré a hacer un análisis más pormenorizado de las micosis habituales en nuestro ambiente en la discusión.

TABLA 1.7. Infecciones por hongos incluidas en la definición de SIDA del CDC. (109)

- A. Pacientes sin evidencia de laboratorio concerniente a la infección por *VIH* y en ausencia de otras causas reconocidas de inmunosupresión.
  - A1 Indicadores de enfermedad diagnosticada definitivamente.
    - A1a.. Candidiasis del esófago, tráquea, bronquio o pulmón
    - A1b.. Cryptococosis extrapulmonar.
  
- B. Pacientes con evidencia del laboratorio de infección por *VIH*, con o sin la presencia de otras causas de inmunodeficiencia.
  - B1. Indicadores de enfermedad diagnosticada definitivamente
    - B1a. Coccidioidomicosis diseminada (otros lugares distintos al pulmón o ganglios hiliares o cervicales).
    - B1b. Histoplasmosis diseminada (otros lugares distintos al pulmón o ganglios hiliares o cervicales).
  
- C. Pacientes con evidencia de laboratorio contra la infección *VIH*. Si las pruebas de laboratorio resultan negativos para la infección *VIH* el diagnóstico de SIDA con fines de catalogación se descarta a menos que:
  - C1. Se descarten otras causas de inmunodeficiencia, y
  - C2. el paciente presente:
    - C2a. cualquiera de las infecciones indicativas de SIDA mencionadas anteriormente en A1 diagnosticadas por un método definitivo, y
    - C2b.. una determinación de linfocitos CD4 menor de 400.000/mm<sup>3</sup>.

## 2.- HONGOS LEVURIFORMES Y LEVADURAS.

### 2.1.- Taxonomía . Definición

Los hongos pueden diferenciarse fácilmente en dos tipos basados en el **aspecto macroscópico de sus colonias**. Los que producen colonias de consistencia cremosa o pastosa se llaman levaduras y hongos levuriformes, y los que producen colonias algodonosas, lanosas, esponjosas o pulverulentas aéreas por encima del medio de cultivo se denominan mohos. Puede citarse un tercer grupo, hongos dimórficos, que se desarrollan como levaduras si se cultivan a 37<sup>o</sup> C y como mohos si se cultivan a 25 - 30<sup>o</sup> C (110).

Al **examen microscópico** los mohos son microorganismos multicelulares cuyas células se unen formando largos filamentos en forma de tubo llamados hifas, que crecen por ramificación y extensión longitudinal formando un micelio o colonia denominada talo; mientras que los hongos levuriformes y levaduras son microorganismos unicelulares, de forma redonda u oval de 2.5 - 6  $\mu$ m de diámetro y que se reproducen asexualmente (mitosis) por gemación. Tal definición no es del todo adecuada por diversas razones:

1<sup>a</sup>. existen hongos filamentosos (**Hyphomycetes**) que pueden existir en forma unicelular.

2<sup>a</sup>. muchas levaduras se reproducen por fisión.

3<sup>a</sup>. porque esta forma de crecimiento unicelular de los hongos levuriformes se mantiene cuando estos hongos están creciendo activamente en condiciones normales de temperatura, aireación, presión y humedad; pero en condiciones con disminución de O<sub>2</sub> (como las que existen en las porciones sumergidas de los medios de cultivo sólido, una atmósfera de 5 a 10% de CO<sub>2</sub>, o en los tejidos del huésped parasitado) pueden formar hifas verdaderas o pseudohifas. Así las yemas o blastoconidios pueden permanecer adheridas a

la célula madre y seguir formando yemas, produciendo racimos ramificados de blastoconidios; mientras que los blastoconidios individuales que siguen adheridos a su vecino en cadena pueden alargarse para producir filamentos llamados pseudohifas. Las verdaderas hifas tabicadas resultan de la germinación de " células de transición " (blastoconidios redondos o aplanados, o clamidosporas) (111).

Conviene aclarar, sin embargo, que comunmente se designan por extensión a los hongos levuriformes como levaduras (considerándolos sinónimos), y utilizaremos esta nomenclatura más adelante para simplificar.

Los esporos sexuales se originan como resultado de una conjugación. Según el método de reproducción sexual, las levaduras y hongos levuriformes pueden dividirse en tres grupos principales: ASCOMYCETES (*Saccharomyces, Endomycopsis, Hansenula, Pichia* y *Nematospora*), HETEROBASIDIOMYCETES (*Leucosporidium, Filobasidiella* y *Syringospora*) y DEUTEROMYCETES u hongos imperfectos (*Candida, Cryptococcus, Rhodotorula, Torulopsis* y *Trichosporon*) (111-112).

Sin embargo, debido a que los laboratorios de diagnóstico no emplean los procedimientos especializados para inducir la formación de esporos sexuales de muchos hongos, tanto a nivel microbiológico como en el clínico está permitido utilizar la denominación antigua basada únicamente en la reproducción asexual (estado imperfecto del hongo) (113).

## **2.2.- Ecología y distribución**

Las levaduras, en general, tienen una distribución ubicua en la naturaleza en medios terrestre y acuático, comunmente asociados a plantas e insectos, mientras que las levaduras reconocidas como principales agentes de candidosis humana tienen comparativamente una distribución natural más restringida al hombre y a animales de sangre caliente como ya veremos más adelante (114).

### **2.3.- Hongos levuriformes y levaduras de importancia médica**

Son todas aquellas especies de hongos con crecimiento principalmente unicelular, capaces de producir enfermedades humanas o animales o contribuir con ellas (111); con respecto a ello se debe hacer notar que:

1º si bien todas las levaduras y hongos levuriformes crecen bien en los medios micológicos y bacteriológicos habituales, dando colonias visibles en 48 a 72 horas, casi todos los que son patógenos crecen a 25º C y a 37º C, mientras que casi todos los saprofitos encontrados en muestras clínicas no crecen a 37º C.

2º las infecciones por levaduras están entre las infecciones micóticas más comunes que afectan a los seres humanos, su incidencia ha aumentado en gran medida con el advenimiento de antibióticos de amplio espectro, corticoides, inmunosupresores y agentes antitumorales. Su severidad abarca desde infecciones benignas y localizadas (transitorias o crónicas) hasta diseminadas y a veces fatales (111).

En esta categoría se incluyen una serie de hongos levuriformes y levaduras pertenecientes a los siguientes géneros:

2.3.1.- *GENERO CANDIDA*

2.3.2.- *GENERO TRICHOSPORON*

2.3.3.- *GENERO MALASSEZIA (PYTIROSPORUM)*

2.3.4.- *GENERO CRYPTOCOCCUS*

2.3.5.- *GENERO RHODOTORULA*

2.3.6.- *GENERO TORULOPSIS*

2.3.7.- *GENERO SACCHAROMYCES*

2.3.8.- *GENERO PICHIA*

Sin embargo, nosotros nos referiremos a aquellos que han sido aislados en el colectivo de individuos en estudio.

### 2.3.1.- GENERO CANDIDA

Es un género heterogéneo, actualmente clasificado dentro de la familia *Cryptococcaceae*, hongos imperfectos (*Deuteromycetes*). Se conocen más de 150 especies de *Candida spp*, pero solo 10 se consideran importantes como patógenos del ser humano. Estas son: *C. albicans*, *C. guilliermondii*, *C.krusei*, *C. parapsilosis*, *C. stellatoidea*, *C. tropicalis*, *C. pseudotropicalis*, *C. lusitaniae*, *C. rugosa*, y *C. glabrata* (115).

#### 2.3.1.1.- Habitación. Estado portador.

*Candida spp*, como otros muchos *Blastomycetes* (levaduras y hongos levuriformes) forman parte de la flora normal de las superficies del cuerpo humano (tabla 1.8). Sin embargo:

-mientras *C. gilliermondii*, *C krusei*, *C. parapsilosis* y *C. tropicalis* son saprofitos facultativos porque se pueden recoger a menudo de otras fuentes distintas a los animales

-*C. albicans* y *C.glabrata* son saprofitos obligatorios de animales, de modo que aunque *C. albicans* ha sido aislada de muestras de suelo, plantas, atmósfera, alimentos, objetos inanimados, ambiente hospitalario y agua, tales aislamientos son inusuales y restringido a fuentes donde la contaminación humana y animal es probable. Referente a este último punto llama la atención dos cosas:

1º. el hecho de que se puede utilizar la detección de *C. albicans* en aguas marinas y residuales como indicador del grado de polución fecal; y

2º. el aislar *Candida spp* en el entorno hospitalario -alimentos, flores, aire y otras superficies- indica que los portadores de *Candida spp* a menudo contaminan su entorno

inmediato con levaduras, pero que la contaminación normalmente no se extiende, esto obedece a que *C. albicans* sobrevive pobremente en superficies secas como el cristal o la piel, sin embargo si lo puede hacer en superficies húmedas como crema de manos, cepillos de dientes, etc...(114,116-118).

### **Estado portador:**

Estos microorganismos son comensales normales del ser humano y los hallamos: como flora normal de boca, garganta, intestino, vagina y piel, pero también como contaminantes en exudados u otras muestras tomadas de estas áreas. En pacientes cuyas inmunodefensas están comprometidas por la enfermedad o por los efectos secundarios de las drogas usadas para tratar sus enfermedades, estos microorganismos de la flora normal pueden invadir los tejidos más profundos produciendo severas infecciones que ponen en peligro la vida (111).

### **-portador oral:**

La flora levuriforme oral no es una población estática, sino que varía de día en día y a lo largo del mismo. Además la prevalencia de las levaduras depende de la toma de muestras:

a) de la sensibilidad del método empleado, que en orden decreciente tenemos: -improntas orales, -lavados orales y saliva y -torunda oral/faringea; y

b) del área a estudiar. Así en trabajos realizados en población normal dentada con cultivo de muestras obtenidas por impronta, la lengua es el sitio de la cavidad oral con mayor densidad de levaduras, seguido del paladar, mientras que las mejillas y otros puntos tienen menor prevalencia (114).

Tabla 1.8 : Levaduras como flora normal*	
<b>Saprophytes cutáneos</b>	
Saprophytes obligados	<i>Malassezia furfur</i> <i>M. pachydermitis</i>
Saprophytes facultativos	<i>Candida guilliermondii</i> <i>Torulopsis glabrata</i> <i>C. parapsilosis</i> <i>C. krusei</i> <i>C. pseudotropicalis</i> <i>Rhodotorula sp.</i> <i>Geotrichum sp.</i> <i>Trichosporon beigeli</i> <i>Sarcinosporon inkin.</i>
Saprophytes accidentales	<i>Prototheca sp.</i> <i>Cryptococcus sp.</i> <i>Saccharomyces sp.</i> <i>Pichia sp.</i>
<b>Saprophytes mucosos</b>	
Boca	<i>C. albicans</i> <i>C. tropicalis</i> <i>C. krusei</i> <i>Trichosporon beigeli</i> <i>Geotrichum sp.</i>
Anorectal	<i>C. albicans</i> <i>C. glabrata</i> <i>C. tropicalis</i> <i>Geotrichum sp</i> <i>Trichosporon sp.</i>
Vagina	<i>C. albicans</i> <i>C. glabrata</i> <i>C. tropicalis</i> <i>C. parapsilosis</i>
Flora del oído	<i>C. robusta</i> <i>C. rhagii</i> <i>C. parapsilosis</i> <i>C. guilliermondii.</i>

\*Organismos comunmente encontrados en superficies cutáneo-mucosas del hombre. Reproducción de: Rippon JW. Candidiasis and the pathogenic yeast . Medical Mycology. The pathogenic fungi and the pathogenic Actinomycetes. 3ª ed. WB Saunders Company West Washington Square Philadelphia, 1988; 20: 532-581.

La conclusión general varía, según los artículos publicados, entre un tercio a la mitad de los individuos sanos tienen *Candida spp* en la boca, y la tasa de colonización aumenta ante factores como: uso de prótesis dental o chupetes, administración de antibióticos, ingreso hospitalario etc (119). En lo que respecta a la distribución por especies : *C. albicans* supone el 60-80% de los aislamientos, mientras que *C. glabrata* y *C. tropicalis* son un 7% y *C. parapsilosis* el 2% (111). Concretamente la tasa de portador oral (sintomático y/o asintomático) de *C. albicans* en individuos con infección por el VIH varía desde un 65% según Schonheyder (120) hasta un 77.8% según Torssander (121). Aumentando la tasa de portador a medida que progresa la infección VIH: asintomáticos en un 27.7%, en el 76.5% con linfadenopatía y CRS y en 87.5% de los casos con síndrome de inmunodeficiencia (122).

**- portador fecal / anorrectal:**

En este caso no hay diferencia significativa entre la prevalencia levuriforme en las heces que muestras de torunda ano/rectal, ni tampoco entre el grado de portador de individuos sanos y pacientes. Se estima que la concentración de levaduras en las heces va desde 10 a 1000 ufc g<sup>-1</sup> en individuos normales (114,123-124). Concretamente *C. albicans* se aísla en el 10% de los individuos sanos (119) y le siguen en frecuencia *C. glabrata* y *C. tropicalis* (119,125). Factores tales como la hospitalización aumentan su prevalencia, así *C. glabrata* puede ascender al 30.6 % (126); es más aún, según Stevens (127), existe aparentemente una mayor colonización por *Candida spp* en las heces de individuos con infección VIH.

**- portador en el tracto gastrointestinal:**

*Candida spp* puede recogerse de todas las partes del tubo digestivo aunque los sitios de mayor concentración varían según distintos estudios:

Vanbreuseghem en un estudio postmortem de 100 pacientes con cáncer encontró mayor concentración de *C. albicans* en boca, esófago y estómago y menor en colon sigmoídes y recto;

mientras Cohen et al en voluntarios sanos y vivos encontraron lo contrario: la prevalencia de levaduras era de 35% en la orofaringe, 50% en el yeyuno a 60% en ileo (por aspirados) y 70% en colon.

La prevalencia de *C. albicans* es de un 60%, *C. glabrata* la hallamos en el 16% de las muestras de intestino, *C. tropicalis* en el 10% y *C. parapsilosis* en el 6% (114).

**- portador vaginal:**

Se ha demostrado que la concentración levaduriforme vaginal varía de día en día y a lo largo del mismo. *C. albicans*, la especie más prevalente, se aísla en el 15% de las mujeres adultas no gestantes (119), pero durante el embarazo y durante la ingesta de anticonceptivos esta tasa aumenta hasta un 30% (125). Otras especies comunes son *C. glabrata* y *C. tropicalis* (114); siendo la tasa de portador de *C. glabrata* en población normal de un 7.1% (128).

**- portador de levaduras en la piel:**

La tasa de aislamiento de levaduras en individuos normales varia en función de : zona geográfica, la ocupación de los individuos y los sitios de la localización de la toma de muestras; siendo más prevalentes en áreas tales como: axilas, ingle, perine, pliegues submamario y ungueal, espacios interdigitales... (en general todas las áreas con mayor humedad).

**2.3.1.2.- Cambio del estado comensal a parásito:**

La fuente más importante para las infecciones por *Candida spp* en el hombre es endógena (114); la flora comensal del tracto digestivo del paciente puede ser transferida a la piel y a la sangre en situaciones de disminución de las defensas. Esta transición desde el estado comensal a parasitario obedece a una relación entre diversos factores, los principales son recogidos en la tabla 1.9. Las especies de *Candida* más importantes desde el punto de vista patógeno para el hombre son: *C. albicans*, *C. stellatoidea*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C.pseudotropicalis*, *C. guilliermondii*, *C. krusei* y *C. glabrata*.

**2.3.2.- GENERO TRICHOSPORON.**

*Trichosporon beigelii (cutaneum)* es un miembro de la subfamilia *Trichosporoideae*, familia *Cryptococcaceae*, y comparte con *Cryptococcus spp*, *Pytirosporom spp*, *Geotrichum spp* y *Candida spp*, las características de desarrollar, en condiciones húmedas, colonias cremosas y ser capaces de producir tanto infecciones superficiales (piedra blanca) como sistémicas (129).

Conviene aclarar que: *T. capitatum*, *T. fermentans* y *T. penicillatum* han sido reclasificados en el género *Geotrichum spp* (111, 130).

Tabla 1.9: Paso de estado comensal a parasitario.	
1.- <i>CANDIDA SPP.</i> NUMERO Y VIRULENCIA.	.mayor concentración .dimorfismo (levadura-->micelio) .especie implicada: <i>C. albicans</i> es la de mayor poder patógeno, seguida de <i>C. tropicalis</i> y <i>C. parapsilosis</i> .
2.- MECANISMOS DE DEFENSA.	
.mucosos	.disminución de la saliva (S. Sjogrén) .restos alimenticios .erosiones
.cutáneos	.maceración .defectos de reepitelización .pobre circulación periférica
.sistémicos	.nutricionales (deficit de hierro y/o zinc.) .endocrinos (diabetes mellitus, hipoparatiroidismo, hipotiroidismo, Addison..) .inmunodeficiencia humoral y/o celular, neutropenia, alteración de los macrófagos. .iatrogenia: ttº con corticoides, citotóxicos, globulina antilinfocítica, etc.
3.- INFLUENCIA DE OTROS MICROORGANISMOS EN LA POBLACIÓN DE <i>CANDIDA SPP</i> Y/O LAS DEFENSAS.	

Aunque el suelo es su habitat común, *T. beigeli* se ha aislado en una gran variedad de mamíferos; así en el hombre constituye, ocasionalmente, parte normal de la boca y la piel (donde representa menos del 1% de la flora habitual) (131), de modo que no solo ésta, sino también el pelo y el lecho ungueal pueden soportar su crecimiento (132). A pesar de que en la actualidad no existen muchos datos sobre el grado de colonización por dicho agente en población: normal, hospitalizados e inmunodeprimidos, conviene resaltar, que recientemente,

Stenderup, en Dinamarca (133), aisló *T. beigellii* de la región anal en el 13% de 343 homosexuales, estando presente también en la piel escrotal de 6 portadores anales ( 2 de ellos con "piedra genital"). Además, en 1985 (134) se describió que existía una diferencia significativa de colonización rectal de *T. beigellii* cuando se comparaba la población homosexual (15.5%) con la heterosexual (2.5%), indicando este hecho que posiblemente existe un índice de transmisión sexual de estas levaduras por contacto anal. Según Stenderup (133), las levaduras del género *Trichosporon spp* tendrían su habitat natural en la región genital (piel y pelo escrotal) y se introducirían en el ano y recto por contacto sexual. Por otro lado el hecho de que la tasa de portadores orales en homosexuales de *T. beigellii* sea del 1% estaría en relación posible con la práctica de sexo oral.

Un punto de mayor trascendencia sería la colonización de piel, uretra y otras mucosas en enfermos de alto riesgo, ya que generalmente se admite que las infecciones fúngicas profundas son consecuencia del grado de colonización cutáneo-mucosa, siendo este hecho especialmente relevante en inmunodeprimidos, donde constituirían un factor de riesgo significativo para el desarrollo ulterior de enfermedad, no solo superficial (onicomicosis y piedra blanca) sino sistèmica (focal o diseminada) (135-136).

### 2.3.3.- GENERO MALASSEZIA (*PITYROSPORUM*)

*Malassezia spp* se considera actualmente como el nombre correcto del género de levaduras lipofílicas que se reproducen por fisión unipolar de yemas y se han asociado con infecciones superficiales, tales como: tiñas versicolor, blefaritis, dacriocistitis, caspa, dermatitis seborreica, foliculitis; e incluso con infecciones sistémicas como la vasculitis pulmonar en individuos que siguen nutrición parenteral con intralipid (111,137). Dicho género pertenece a la familia *Cryptococcaceae spp*, dentro de el encontramos dos especies importantes:

-*Malassezia pachydermatis* (*Pityrosporum pachydermatis* o *P. canis*). Forma parte de la flora normal del hombre y de los animales y es causante de la otitis externa en el perro.

-*Malassezia furfures* es el nombre correcto del agente causal de la "pityriasis versicolor", siendo *P. orbiculare* su sinónimo y *M. ovalis* una variante del cultivo de *M. furfur* (138). Esta especie está ampliamente distribuido en naturaleza en aves y mamíferos, pero no en el suelo. En lo que respecta al hombre es un saprofito de la piel normal con un mayor tropismo por las zonas más grasas, así Roberts (139-140) lo ha aislado en asociación con *M. ovalis* en el cuero cabelludo normal del 97% de los individuos; en el pecho en el 92% de los mismos y en menor frecuencia de zonas como: espalda, tronco, brazos, y ocasionalmente en cara y otras áreas.

En estudios realizados en niños se demostró una relación directa entre la edad y la tasa de portador. Los grupos de mayor edad tenían mayor número de cultivos positivos. Además la tasa de portador era más frecuente en la raza blanca que en la negra y en varones que en mujeres.

Su prevalencia aumenta en determinadas condiciones: alta temperatura, humedad, corticoterapia, inmunoterapia, hiperhidrosis, malnutrición, dermatitis seborreica etc. Concretamente en este último caso *Pityrosporum spp* en el cuero cabelludo representa el 82% de la flora en comparación con población normal donde es el 46%.

#### 2.3.4.- GENERO CRYPTOCOCCUS

Es un hongo dimórfico perteneciente a la familia *Cryptococcaceae*, hongo imperfecto (*Deuteromyceto*).

Se conocen varias especies de *Cryptococcus*, pero patógena para el ser humano principalmente *Cryptococcus neoformans*, aunque se han descrito en individuos severamente debilitados infecciones por especies como *C. albidus*. El *C. neoformans var. neoformans*

(comprende los serotipos Ay D) se encuentra en el suelo contaminado con excretas de pájaros (sobre todo palomas) mientras que el hábitat natural del *C. neoformans var. gatti* (serotipos B y C) es desconocida (141).

#### 1.2.3.5.- GENERO RHODOTORULA

Familia *Cryptococcaceae*, subfamilia *Rhodotoruloideae*, es una levadura que forma parte de la flora saprofita de la piel y mucosas del hombre y se encuentra difundida en ambientes húmedos: cortinas de duchas, cañerías, cepillos de dientes, suelos etc, y en material médico (catéteres, soluciones I.V., sistema de diálisis ...) (142).

Un dato importante a resaltar es que en pacientes hospitalizados se encuentra *Rhodotorula spp* colonizando mucosas digestivas y genitales con una frecuencia del 10.3%, siendo ésta significativamente más alta que en población control (114).

Concretamente analizando el porcentaje de levaduras por género y especie aisladas en distintas áreas corporales del ser humano, *Rhodotorula spp* supone:

en piel de individuos extrahospitalarios el 17% (143) de ellas.

en cavidad oral de hospitalizados el 4.9% (144) de las mismas,

en zona anorectal de pacientes hospitalizados el 8.8% (145).

## **II.- OBJETIVOS**

## 2.1- JUSTIFICACIÓN Y PLANTEAMIENTO DEL TRABAJO.

El número de micosis en la infección por el *Virus de Inmunodeficiencia Humana tipo 1*, es cada vez más amplio. Se sugiere que, no solamente la severidad de la inmunosupresión y la profilaxis primaria de otras infecciones oportunistas pudieran jugar un papel importante en la expresión clínica de las micosis, sino que las infecciones fúngicas colaborarían en la morbi-mortalidad de los pacientes en el curso de la infección *VIH*.

En este trabajo se intentará aclarar una serie de puntos:

1.- Establecer la verdadera prevalencia de la infección por hongos levaduriformes superficial y/o profunda en individuos seropositivos para el *VIH*, comparando estos datos con los que aparecen en la población general.

2.- Analizar la importancia que, sobre dicha prevalencia, tienen factores como: conductas de riesgo, grupo del CDC (72), situación inmune y medidas terapéuticas.

3.- Trataré también de conocer si los agentes causales responsables de dichos cuadros clínicos son los mismos que los que se presentan en la población *VIH* seronegativa.

4.- Estudiar la flora levaduriforme colonizante de piel y mucosas de los individuos con infección *VIH*, en los diferentes estadios de la enfermedad y situación inmune, en comparación con la población general.

5.- Analizar la importancia de la colonización cutáneomucosa como factor de riesgo del desarrollo ulterior de micosis superficial y/o profunda; correlacionándolo con diversos parámetros analíticos: conteo de linfocitos CD4, valor de B2 microglobulinemia sérica y antigenemia p24.

Los datos proporcionados por el estudio prospectivo ayudarían a definir, no solo el problema real, sino a la prevención y terapéutica de las micosis en estos pacientes *VIH* seropositivos.

## **III.- MATERIAL Y MÉTODOS**

### **3.1.- SUJETOS Y PACIENTES.**

Se realiza un estudio prospectivo con 122 pacientes, repetidamente VIH seropositivos e introducidos de forma consecutiva y sin ser seleccionados ni por su carácter nosocomial/ambulatorio ni por la presencia/ausencia de enfermedad cutáneomucosa. El periodo de reclutamiento abarcó desde Enero de 1990 a Febrero de 1991. Fueron excluidos 16 pacientes por no cumplir todos los criterios de inclusión. La distribución basal de los 106 enfermos restantes, por grupos con respecto a la infección VIH era: 51 (48,11%) del grupo II del CDC (72), 13 del III (12,26%) y 42 del IV (39,62%); cumpliendo criterios definitorios de SIDA (73) 29 (27,63%).

### **3.2.- VALORACIÓN CLINICA**

Se obtuvo una información clínica y patológica de cada uno de los pacientes y se contactó personalmente con los médicos responsables del seguimiento de los mismos para comentar detalladamente su valoración clínica y las incidencias más destacables de su evolución. En todos los casos se requirió una serología anti-VIH positiva (ELISA y Western blot).

La información obtenida, para la recogida de datos, era revisada y analizada por el propio doctorando, con el fin de homologar criterios e incrementar su fiabilidad con el mínimo de carga subjetiva. De todas las fichas abiertas, constaba nombre del paciente y número de historia, que permitía comprobar la exactitud de cualquier dato. En cada uno de ellos incluía los siguientes datos:

**1) Datos generales:**

-Edad. - Sexo. -Grupo de riesgo para la infección VIH (que quedaría reducida a cuatro: adicto a drogas por vía parenteral, homo/bisexual, homosexual con adicción a drogas y heterosexual)

-Contacto con ambiente y/o personas de origen tropical.

-Relaciones sexuales : .única/múltiples

.Homo/bi/heterosexual.

.Uso de barrera: Si/ no

-Situación de la pareja sexual con respecto al VIH:

.Positivo/negativo/desconocido.

-Historia de enfermedad de transmisión sexual.

**2) Datos clínicos:**

-Exploración detallada y estadio clínico de la infección VIH en el momento del estudio basal y en las revisiones: valorando la existencia de SIDA (infecciones oportunistas o sarcoma de Kaposi), siguiendo los criterios del CDC de 1987 (73).

**3) Parámetros hematológicos:** Los datos que se refieren a la sangre periférica, son los aportados por el Laboratorio General de Hematología del Hospital, con sus intervalos de valores normales preestablecidos de manera estándar. De estos datos fueron extraídos: hemoglobina, hematocrito, leucocitos totales y fórmula, plaquetas y VSG.

**4) Parámetros bioquímicos:**

-GOT. GPT. GGT. FOSFATASA ALCALINA . LDH. CREATININA.

**5) Parámetros Inmunológicos:**

a) subpoblaciones celulares por citofluorometría (%)		
<u>Linfocitos</u>	CD (grupo de diferenciación)	Anticuerpo monoclonal
Linfocitos totales/mm3	--	--
T maduros	CD3	OKT3
T inductores	CD4	OKT4
T supresores	CD8	OKT8
Natural Killer	CD57	Leu 7
T activados + NK	CD56	Leu19
Con receptor para la Ig G	CD16/FcRIII	Leu11c
Cociente CD4/CD8		
<u>Monocitos:</u> Monocitos totales/mm3	--	--
Monocitos totales	CD14	OKM14
CD4 positivos	CD4	OKT4
b) Inmunidad humoral:	Ig G    IgA    IgM	

**6) Parámetros serológicos:**

-B 2 microglobulina.

**7) Otras técnicas complementarias:**

- Rx de torax.

-En el caso de ser necesarias se recurrió a otras maniobras de valor diagnóstico

como: ecografía, gammagrafía, biopsia, etc.

### 3.3.- VALORACION MICROBIOLÓGICA EN GENERAL

En todos los pacientes incluidos en el estudio se les realizó básicamente y en ocasiones en el seguimiento (según criterios clínicos), una batería de pruebas microbiológicas que incluyeron:

#### 3.3.1.- Investigación de infección por *M. tuberculosis*

a) prueba cutáneo de tuberculina con 5UI de PPD lote CT-68 (Parisis, sa); se interpretó como positivo cuando a las 72 horas se midió una induración > de 10 mm de diámetro.

b) búsqueda de BAAR (bacilos ácido-alcohol resistentes) en tres esputos seriados por tinción directa: método auramina-rodamina.

3.3.2.- Situación serológica frente a diversos microorganismos: siguiendo en cada caso las directrices de las casas comerciales:

a) VIH: detección de anticuerpos por técnicas de ELISA con un prueba indirecto (ENZYGNOST ANTI VIH 1/ VIH 2, Bechring) y otro competitivo (ENZYGNOST ANTI VIH-MICRO, Bechring). Los sueros positivos fueron también testados por WESTERN BLOT (Cultek. Biorad). Para la detección de antígeno se usó el VIH AG-1 (Abbott).

b) VHA: para la detección de anticuerpos específicos tipo IgM se usó un inmunoensayo enzimático de micropartículas (MEIA) denominado HAVAB-M (Abbott).

c) VHB. Para investigar la presencia de antígeno de superficie de la hepatitis B se empleó el test MEIA IMx HBsAg (Abbott), muestras no reactivas se consideraron negativas para el VHB, mientras que muestras repetidamente reactivas por dicho test debían ser confirmadas por procedimientos de neutralización utilizando anti-HBs humano (ENSAYO CONFIRMATORIO Imx HBsAG, Abbott). Si la muestra era neutralizable en el test confirmatorio, dicha muestra se consideró positiva para el HBs Ag.

Para monitorizar el progreso de la infección por el virus de la hepatitis B, se determinó la detección de anti-HBc mediante el ensayo Imx CORE (CORE TM Abbott). Las muestras que produjeron lecturas mayores que la del valor límite se consideraron como negativas para anti-HBc y no siguieron siendo analizadas; las muestras repetidamente reactivas se consideraron positivas y se procedió a determinar cualitativamente los anti-Hbc tipo IgM con el Kit Imx CORE TM- M; Abbott.

En los casos en que fueron necesarios averiguar la presencia o ausencia de antígeno e del virus de la hepatitis B y/o su anticuerpo específico se realizó con el ELISA ETI-EBK (Sorin Biomedica), siendo dicho kit un método de sandwich no competitivo y directo en lo que respecta al Ag HBe y competitivo para detectar el anti-Hbe.

La titulación de los anticuerpos contra el Ag Hbs presente en el suero problema se re realizó con el ELISA ETI-AB-AUK QUANT (Sorin Biomedica).

d) VHC. Los anticuerpos tipo IgG específicos para dicho virus se determinaron con el kit ORTHO HCV ELISA TEST SYSTEM 2 nd GENERATION (Ortho Diagnostic Systems).

e) VHS; para los anticuerpos tipo IgG: el ELISA tipo sandwich DIAMEDIX HERPES 1&2 MICROASSAYS (Diamedix Corporation).

f) V-Z; la titulación de los anti V-Z tipo IgG con el ELISA VZV MICROASSAY (Diamedix Corporation) mediante un sistema de sandwich.

g) CMV; tanto los anticuerpos de tipo IgG como los de IgM se detectan por ELISA:

- tipo sandwich para la IgG: CMV IgG MICROASSAY (Diamedix Corporation).

- tipo captura de anticuerpo para la IgM : ETI-CYTOK-M reverse (Sorin biomedica).

h) VIRUS EPSTEIN - BARR: para detectar los anticuerpos heterófilos ligados a la mononucleosis infecciosa se uso el I.M. ABSORTION KIT (Mercia Diagnostic). Sin embargo, para determinar los anticuerpos tipo IgG contra el Ag VCA se realizó con el ELISA tipo sandwich EB VCA STAT TEST KIT (Whittaker).

i) TOXOPLASMA. Los anticuerpos específicos tipo IgG se titularon con el kit TOXOPLASMA IgG MICROASSAY (Diamedix Corporation), mientras que los de tipo IgM se determinaron cualitativamente con ETI-TOXOK-M reverse (Sorin Biomedica); ambos son enzimoimmunoensayos con la diferencia que el primero es tipo sandwich y el segundo de tipo captura de anticuerpo.

j) LUES. En nuestro caso se emplearon dos técnicas distintas:

. para detectar anticuerpos reagínicos presentes en el suero el RPR REDITEST (Biokit sa)

. mientras que para los anticuerpos específicos contra el *T. pallidum* se usó el método de hemaglutinación indirecta con PORTON CAMBRIDGE MICROSYPH TM TP-200.

Si la situación del enfermo presentaba una posible complicación infecciosa se realizaron otras maniobras microbiológicas con muestras más específicas (ej.: BAL, biopsias, LCR,...) con el fin de identificar el agente causal.

Sin embargo, existieron algunas enfermedades oportunistas en las que su diagnóstico no se estableció con el aislamiento del agente etiológico sino que se utilizaron otros criterios: a) coriorretinitis por *citomegalovirus (CMV)* con examen oftalmológico y respuesta al tratamiento empírico, b) toxoplasmosis cerebral, presencia de focalidad neurológica o alteración del nivel de conciencia, lesiones sugestivas en la TAC y mejoría con el tratamiento etiológico, c) candidosis esofágica, presencia de disfagia y candidosis oral junto con respuesta terapéutica con ketoconazol o fluconazol.

### 3.4.- ESTUDIO MICOLOGICO.

#### 3.4.1.- Toma de muestras para el estudio micológico:

Los pacientes eran remitidos por la Unidad de infección VIH al Servicio de Microbiología: donde tras la desinfección de zonas cutáneas con alcohol etílico al 70%, se procedía a la adecuada toma de muestras (Figura 3.1) por dos técnicas simultáneas:

a) en zonas pilosas: cuero cabelludo, axilas y genitales externos (excroto o labios mayores) por el procedimiento del cuadrado de moqueta descrito por Mariat (146). Consiste en frotar la superficie a examinar con un cuadrado de moqueta de lana esterilizada. En el caso del cuero cabelludo, además, se pasó 20 veces por su superficie un cepillo redondo esteril de una superficie inferior a la placa de Petri donde se va a sembrar con los medios adecuados, según técnica de Clayton y Midgley (147). Ambos procedimientos son útiles para screenigs epidemiológicos, siendo técnicas rápidas que permiten investigar gran número de pacientes, aunque tienen el inconveniente que no permiten realizar la visión directa.

b) en mucosas: oral, rectal, vaginal, nasal izquierda y nasal derecha se obtuvieron muestras con torunda y además un sedimento de orina , obtenida de la primera parte de la micción.

Ante la sospecha clínica de alguna micosis cutáneo-mucosa (dermatitis seborreica, pitiriasis versicolor, dermatofitosis, eritrasma, nódulos de piedra, candidosis...) se llevaban acabo técnicas más selectivas como:

..visión con lámpara de Wood (pitiriasis versicolor, eritrasma, algunas dermatofitosis..) y de haber fluorescencia, se obtenían los pelos -con pinzas- y/o las escamas -con el raspado de un bisturí.

..inspección dermatológica con lupa (piedra blanca..)

### **3.4.2.- Visión directa.**

Se realizaba de forma sistemática con las muestras: orofaríngea, vaginal y sedimento de orina, y además en los casos en que existiese una sospecha clínica de dermatofitosis, candidosis, eritrasma, dermatitis seborreica, pitiriasis versicolor...

El material recogido como se ha expuesto en el apartado anterior se colocó entre porta y cubre con un reactivo cuya fórmula variaba así:

a) en el caso, por ejemplo, de candidosis o dermatofitosis o nódulos de piedra..:

agua destilada.....60 ml.

KOH.....20 grs.

DMSO.....40 ml.

El DMSO y el KOH hacen que las células queratinizadas se hinchen y se aclaren, y de esta forma el índice de refracción de las hifas o esporos aumenten y se visualicen mejor, además la adición de DMSO permite hacer el examen directo hasta pasadas 24-48 horas porque impide la desecación del líquido (Figuras 3.2 y 3.3).

b) para el diagnóstico de pitiriasis versicolor o dermatitis seborreica: se utilizó una mezcla a partes iguales de tinta Parker azul-negra y KOH al 30%.

c) mientras que para el eritrasma se fijaba la muestra al porta con xiolina spray medhosa (Sant Quirze del Vallés, Barcelona) y se realizaba una tinción de Gram.

### **3.4.3.- Cultivo:**

Posteriormente todas las muestras se sembraron en agar dextrosado de Sabouraud (Difco. Detroit. Michigan) con cloranfenicol 0.5 mg/ml, y se incubaron a 37°C por un periodo mínimo de 10 días, realizando la lectura de forma diaria.

Cuando existía la sospecha clínica de dermatofitosis, los especímenes eran sembrados en agar de Mycosel (BBL, Baltimore Biological Laboratories, Cockeysville, Maryland), incubándose a 28° C durante 4 semanas antes de ser considerados como negativos.

#### **3.4.4.- Identificación fúngica:**

En todas las colonias aisladas de aspecto levuriforme se llevó a cabo:

1º un conteo semicuantitativo expresándose como:

negativo = 0 colonias/placa;

ligero = entre 1-10 colonias/placa;

moderado = 11 -29 colonias/placa y

masivo o confluyente = con 30 o más colonias/placa (Figura 3.4).

aunque, en general, es aceptado que los conteos semicuantitativos de levaduras es un dato equívoco, exceptuando en las muestras de orina (148)

2º un examen microscópico con azul algodón de lactofenol (lactophenol blue solution. Mikroskopie. Merck) (Figura 3.5) y posteriormente un kit comercial (API 20C auxonograma, API Laboratories Analytab Products, Plainview, N.Y), permitiendo de este modo la identificación de las mismas (Figuras 3.6 y 3.7).

Sin embargo, los dermatofitos aislados se identificaron por las características macroscópicas (Figura 3.8), microscópicas con azul algodón de lactofenol (Figura 3.9), y por los test confirmatorios, siguiendo las directrices de Rebell y Taplin (149).

### **3.5.- ENFERMEDADES COEXISTENTES.**

Con el fin de conseguir una mayor clarificación sobre la situación del paciente y la posible asociación al VIH, se recogió información sobre la existencia o no de cuadros clínicos coincidentes con la infección por dicho retrovirus.

Estos procesos son no solo frecuentes sino que suelen presentar una gran variabilidad de manifestaciones debido al solapamiento de diversas entidades clínicas, explicándose por la inmunosupresión y/o los factores de riesgo de adquisición del virus.

### **3.6.- TERAPEUTICA PREVIA O COEXISTENTE.**

Se tomó nota sobre la administración, previa o durante los cortes del estudio, de distintos antimicrobianos, pautas y dosis como:

zidovudina, aciclovir, foscarnet, ganciclovir, anfotericina B, estreptomicina, etambutol, sulfamidas, ketoconazol, etc.

### **3.7.- VALORACION Y SEGUIMIENTO DE LOS ENFERMOS.**

Aunque el intervalo de reclutamiento comprendió desde Enero de 1990 hasta Febrero de 1991, ya que dentro de las finalidades del proyecto se incluía el seguimiento de los individuos, éstos fueron revisados hasta Diciembre de 1992 del modo siguiente:

..de forma protocolaria, se valoraban cada 8 meses + 15 días

.. o con mayor asiduidad, según criterios clínicos de la Unidad VIH.

Fueron comentados con los médicos responsables las incidencias más destacables de su evolución (desarrollo de infecciones oportunistas, sarcoma de Kaposi, sepsis u otras complicaciones) y el estado del enfermo al finalizar el proyecto (muerto, vivo o perdido).

### 3.8.- ANALISIS ESTADISTICO.

Los datos obtenidos se han procesado en un microordenador INVES PC-640-A Turbo II, con un sistema operativo MS-DOS 5.0. Los resultados se almacenaron en una base de datos gestionada con DBase IV 1.5, y el análisis estadístico se ha realizado con el programa "MICROSTADISTICA".

Los datos fueron agrupados en forma de tabla cuando se trataba de frecuencias de pacientes. La media y la desviación estándar se dieron en el caso de datos numéricos.

Los test estadísticos empleados fueron los siguientes:

- **Comparación de medias:** mediante una T de Student. Este test se realizó cuando las poblaciones se distribuían normalmente, utilizando varianza conjunta cuando éstas eran iguales. Las medias eran significativamente diferentes cuando la probabilidad (P) era menor de 0,05.

- **Comparación de frecuencias observadas con las esperadas:** mediante la  $\chi^2$ . Los datos eran no pareados. Solo se llevó a cabo si las casillas con frecuencias menores de 5 eran menos del 20 %, llevándose a cabo una prueba exacta de Fisher en el caso contrario. En el caso de tablas de 2 x 2 se utilizó la Corrección de Yates para la continuidad.

- **Correlación entre parámetros numéricos:** se realizó para correlacionar variables numéricas como la edad con el número de linfocitos CD4 en sangre. Se dio el coeficiente de determinación ( $r^2$ ) o la medida de la relación entre las dos variables aleatorias e independientes.

- **Comparación de proporciones:** se utilizó el estadístico Z cuando la población era normal. El nivel de significación fue del 0,05. Las muestras eran independientes.

- **Valor Predictivo Positivo Pre-enfermedad (VPP), Negativo (VPN) y Precisión diagnóstica (PD):** se utilizaron para relacionar un determinado test (por ejemplo el número

de linfocitos CD4) con la aparición de una determinada enfermedad, siguiendo las directrices de Galen y Gambino (150)

Entendiendo como **Valor Predictivo Positivo Preenfermedad**: como el porcentaje de paciente que con factor de riesgo o prueba positiva subsecuentemente desarrollan enfermedad, calculado como:

$$\frac{\text{Verdaderos positivos}}{\text{verdaderos + falsos positivos}} \times 100;$$

siendo, los **verdaderos positivos** los pacientes con prueba positiva antes de la instauración de la enfermedad; **verdaderos + falsos positivos**, el total de pacientes con prueba positiva.

El **Valor Predictivo Negativo Preenfermedad** fue calculado para determinar la correlación de prueba negativa y la ausencia de enfermedad, calculado como:

$$\frac{\text{Verdaderos negativos}}{\text{verdaderos+falsos negativos}} \times 100 ;$$

donde **verdaderos negativos** son el n° de pacientes con prueba negativa sin enfermedad; **verdaderos + falsos negativos** : el total de pacientes con prueba negativa.

Mientras que, **Precisión diagnóstica** es el porcentaje de pacientes que se obtiene de la siguiente fórmula estadística:

Verdadero Positivo + Verdadero Negativo

$$PD = \frac{\text{Verdadero Positivo} + \text{Verdadero Negativo}}{\text{Verdadero positivo} + \text{verdadero negativo} + \text{falso negativo} + \text{falso positivo}} \times 100$$

Verdadero positivo+verdadero negativo+falso negativo+falso positivo

Por último, **Factores de Riesgo** son los factores causales sospechosos de intervenir en la etiología de una enfermedad, siendo el **Riesgo Relativo (R.R)** una estimación del cociente entre los dos riesgos verdaderos de contraer la enfermedad estudiada en los grupos "expuestos" y "no expuestos" (o lo que es lo mismo: "los que tienen factor de riesgo" y "los que no tienen factor de riesgo"). Si en realidad no hay una asociación entre la exposición a la variable y la presencia de enfermedad, la media de este cociente en repetidos estudios de la población sería semejante a uno.

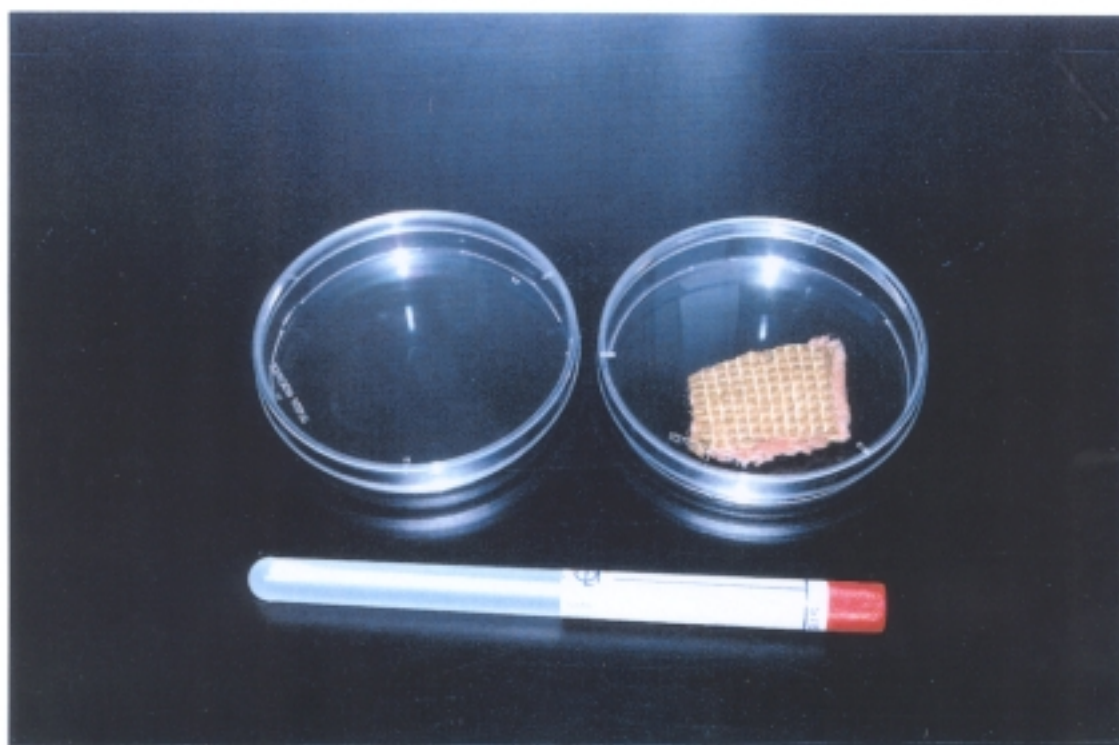


Figura 3.1. Material para la toma de muestras

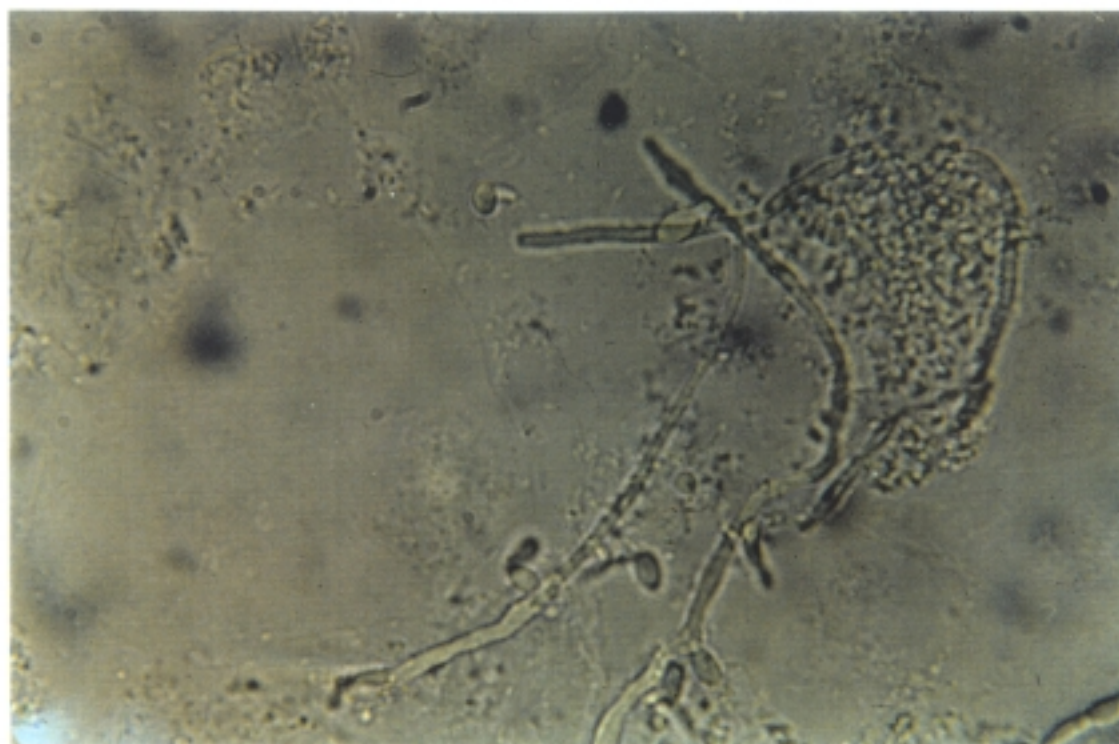


Figura 3.2. Examen directo de exudado oral con hidróxido potásico (x 400), se observan levaduras y pseudomicelios.

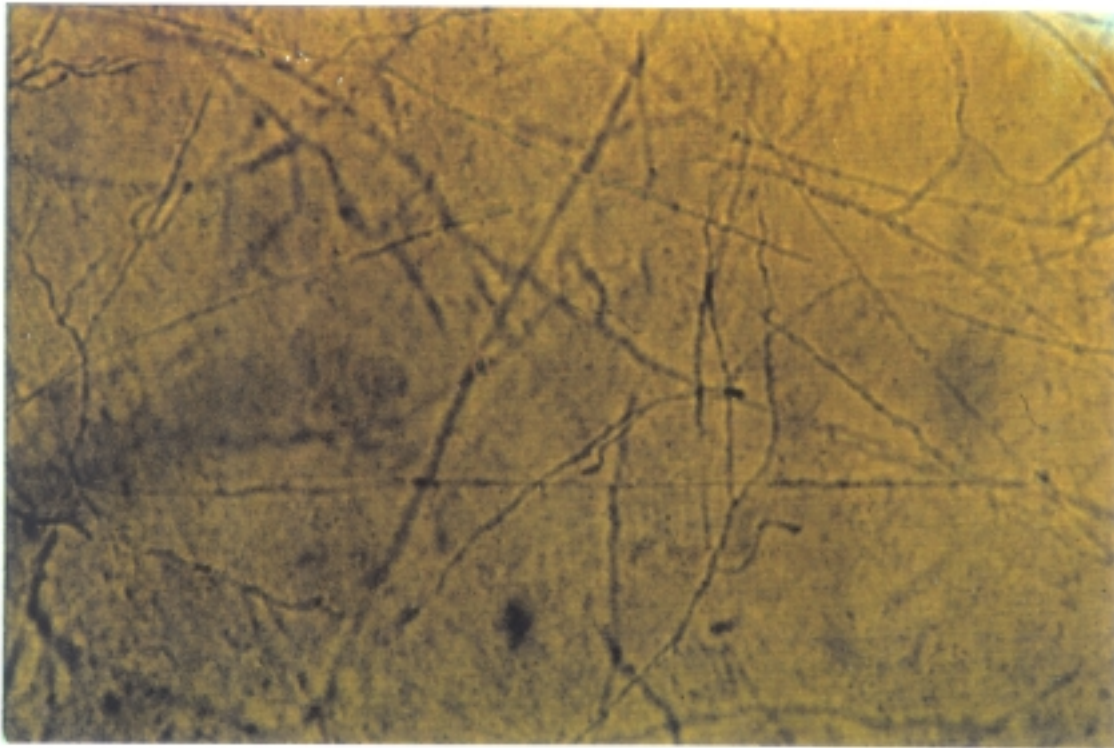


Figura 3.3. Hifas septadas de raspado de lesión circinada (preparación con hidróxido potásico al 30% x 400)

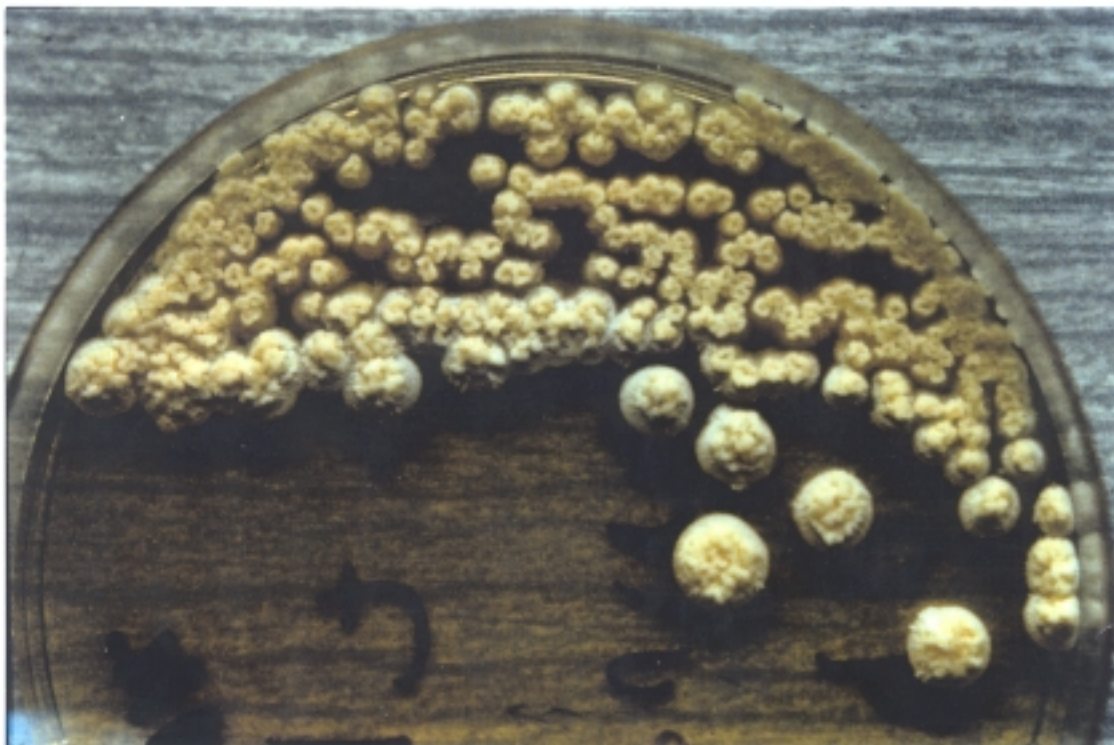


Figura 3.4. Aspecto macroscópico de *T. beigellii* en agar dextrosado de Sabouraud con cloranfenicol, en crecimiento masivo.

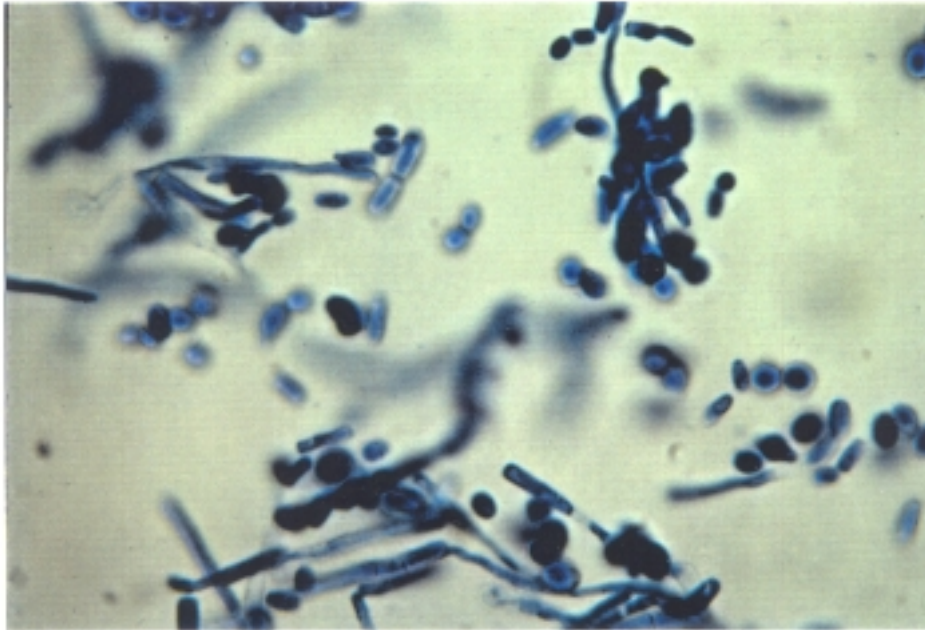


Figura 3.5. Aspecto microscópico de *T. reesei*. Tinción azul algodón de lactofenol. Se observan artroconidias, blastoconidias, hifas y pseudohifas septadas (x400)

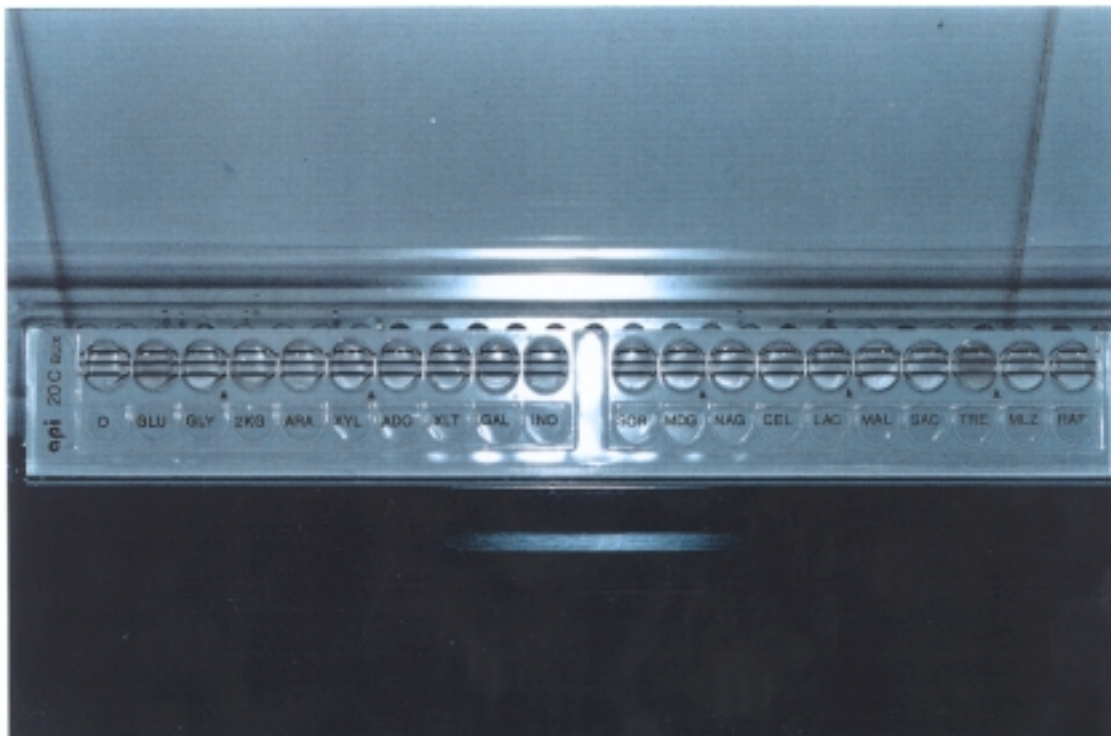


Figura 3.6. Auxonograma de *C. glabrata* a las 48 horas de incubación.

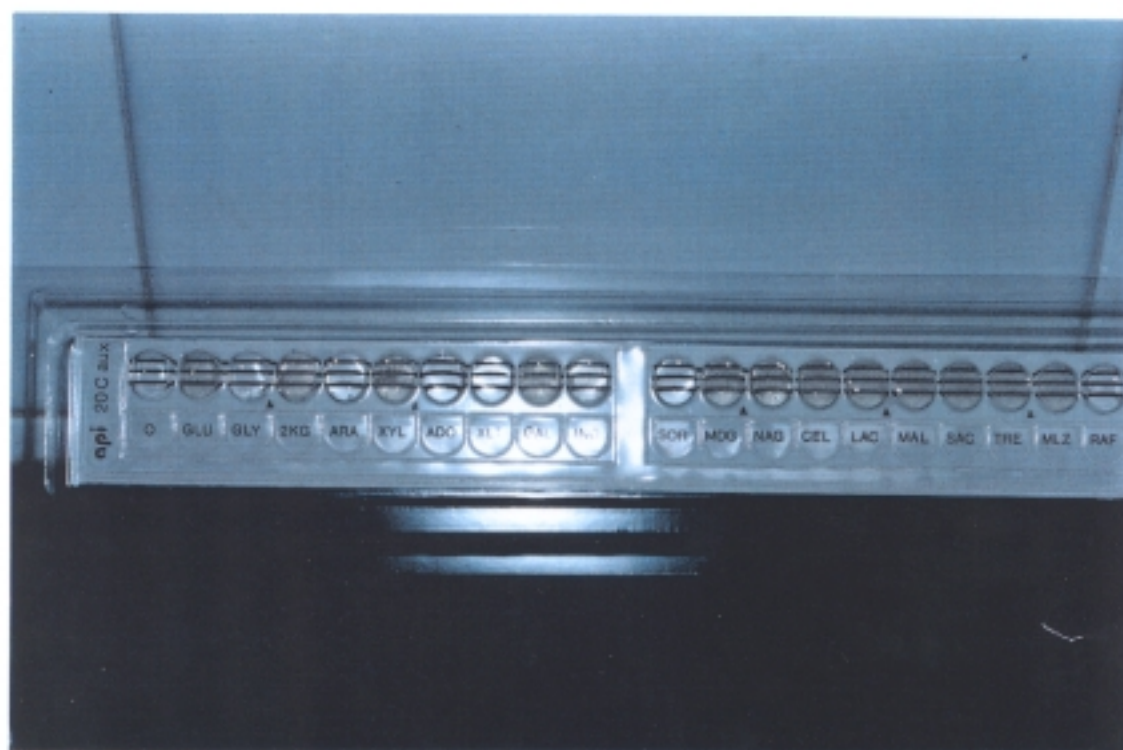


Figura 3.7. Auxonograma de *T.beigelii*



Figura 3.8. Aspecto macroscópico de *E. floccosum* a los 5 días de incubación en Sabouraud con cloranfenicol.

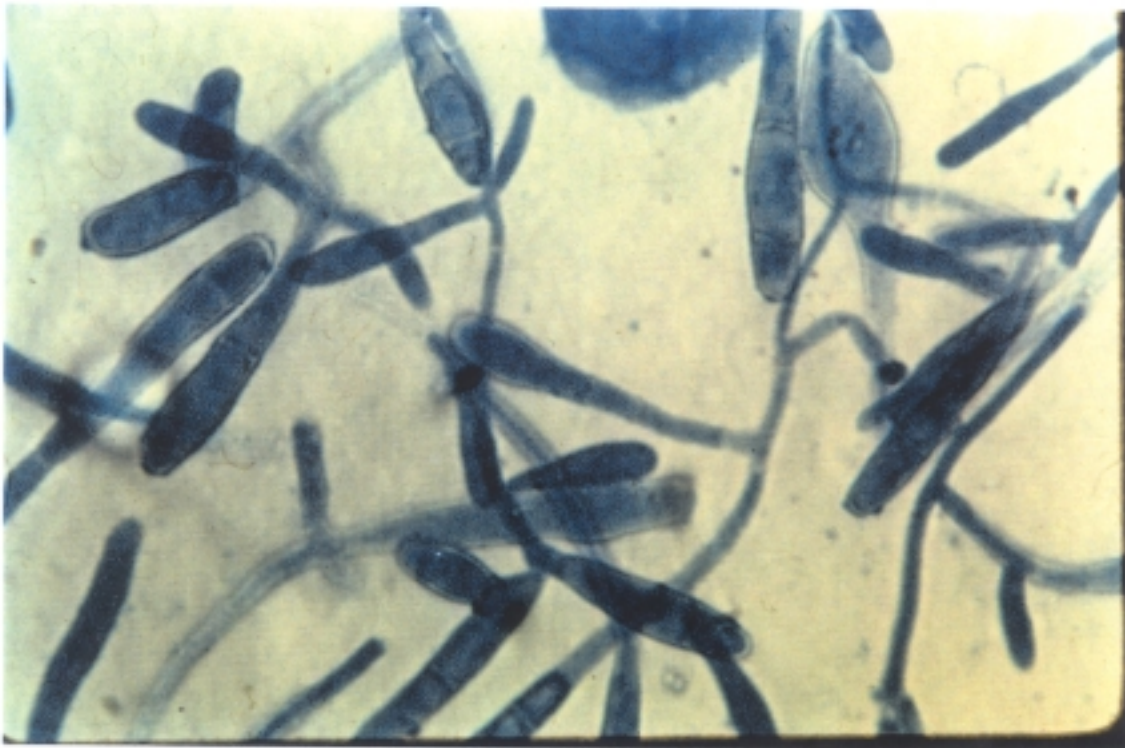


Figura 3.9. Aspecto microscópico de *E. floccusum* a los 5 días de crecimiento en medio de agar dextrosado de Sabouraud con cloranfenicol. Tinción azul algodón de lactofenol (x400)

## **IV.- RESULTADOS**

## **1.- ANÁLISIS DE LA POBLACIÓN CON INFECCIÓN VIH INCLUIDA EN EL ESTUDIO**

### **1.1.- EPIDEMIOLOGÍA**

#### **1.2.- DESCRIPCIÓN CLÍNICA**

#### **1.3.- ANALÍTICA**

### **1.1.- EPIDEMIOLOGÍA**

#### **1.1.1.- CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS**

En el período de estudio prospectivo comprendido entre 16-1-90 y 30-12-92 se han recogido datos clínicos de 106 pacientes adultos seropositivos para el Virus de Inmunodeficiencia Humana.

##### **1.1.1.1- SEXO**

El grupo comprendía 79 (74,53%) hombres y 27 (25,47%) mujeres.

##### **1.1.1.2.- EDAD**

La edad media de la muestra analizada era de 28,19 años (desviación estándar 0,67), con un intervalo de 18 a 48 años, siendo en los varones de 28,56 años (ds= 0,51) y la de las mujeres de 27,06 años (ds= 0,95) (NS).

Por grupos de riesgo de infección VIH, los ADVP tenían una edad media de 27,77 años (desviación estándar 0,31), con un rango de 18-48; los homosexuales/bisexuales, de 30,05 (ds= 1,32) (rango 24-43); los heterosexuales de 29,95 (ds= 1,56) (rango 20-42) y dentro de los homo+ADVP solamente hubo un caso de 34 años, no comparable estadísticamente (NS).

##### **1.1.1.3- RAZA Y NACIONALIDAD**

Toda la población era de raza blanca y su nacionalidad, exceptuando en dos individuos colombianos, era española .

#### 1.1.1.4.- HÁBITOS SEXUALES

El 90,56% (96) eran heterosexuales, 7,54% (8) se confesaron homosexuales y por último 2 pacientes (1,88%) se identificaron como bisexuales. Todos los pacientes referían haber mantenido relaciones sexuales en algún momento. De ellos 55 (51,89%) con una pareja fija ; 48 (45,28%) contactos eventuales múltiples; 2 pacientes (1,89%) contactos fijos y eventuales y en un caso (0,94%) no fue determinado.

La mitad de los encuestados (50,94%) desconocían el estado serológico frente al VIH de sus parejas actuales o antiguas, mientras que de los restantes: 28 (26,42%) habían mantenido o mantenían relaciones sexuales con individuos seropositivos y 24 (22,64%) lo habían hecho con seronegativos siempre.

Durante el desarrollo del estudio prospectivo 36 individuos (39,97%) habían presentado o presentaban enfermedades de transmisión sexual: 14 (13,20%) sífilis, 10 (9,43%) condilomas acuminados, 7 (6,60%) gonococia, 5 (4,71%) herpes simplex genital, 3 (2,83%) vaginitis por *Trichomonas vaginalis* , 2 (1,88%) balanitis candidiásica y 1 (0,94%) de *Molluscum contagiosum*, pediculosis pubis y proctitis por *Chlamydia trachomatis* respectivamente.

#### 1.1.2- SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES

Durante 3 años (Enero 1990 a Diciembre 1992) se recogieron datos clínicos pertenecientes a 106 pacientes seropositivos para el Virus de Inmunodeficiencia Humana, 29 de ellos (27,36%), por razones ajenas a la voluntad del doctorando, no fueron evaluados en el tiempo, mientras los 77 restantes (72,64%) fueron seguidos con una media de tiempo de observación de 16,06 meses entre las citas ( $ds= 0,44$ ) , de ellos 39/106 (36,79%) en dos ocasiones con un tiempo medio de observación entre ambas citas de 14,56 meses ( $ds= 0,72$ ) y 38/106 (35,85%) en tres, con un período medio de seguimiento entre la primera y la última de 17,60 meses ( $ds= 0,35$ ).

### 1.1.3.- ANÁLISIS DE LA POBLACIÓN CONFORME A LA INFECCIÓN VIH

#### 1.1.3.1.- SITUACIÓN SEROLÓGICA FRENTE AL VIH

Todos los pacientes incluidos en la muestra por definición eran seropositivos para el Virus de Inmunodeficiencia Humana. Veintisiete (25,47%) tuvieron antigenemia p24 positiva, cuya distribución por grupos del CDC (72) era: 6 en el II, 2 en el III, y 19 en el grupo IV; cumpliendo criterios de sida 16.

Comparando proporciones por grupos del CDC (72) observamos una asociación significativa entre la antigenemia negativa y el grupo II ( $P < 0,005$ ); y entre la antigenemia positiva y el grupo IV ( $P < 0,005$ ) y los pacientes con sida ( $P < 0,001$ ).

#### 1.1.3.2.- GRUPOS DE RIESGO (Figura 4.1)

Los 106 pacientes de la muestra pertenecían a los siguientes grupos de riesgo de infección VIH: ADVP 87 (82,08%), HETEROSEXUALES 9 (8,49%), HOMOSEXUALES/BISEXUALES 9 (8,49%) y 1 paciente se confesó ADVP con hábitos homosexuales (0,94%).

Dentro del grupo Heterosexual se encuentran incluidos 9 pacientes (que no referían ningún otra fuente de contagio posible para la infección VIH), sin embargo se ha de tener en cuenta que el riesgo heterosexual aumenta en importancia, ya que respecto a la pregunta sobre si habían mantenido relaciones sexuales con parejas que presentaban anticuerpos frente al Virus de Inmunodeficiencia Humana, 54 (50,94%) lo desconocían.

#### 1.1.3.3.- GRUPO SEGÚN LA CLASIFICACIÓN DEL CDC (72)

Los enfermos básicamente se repartían en: 51 en el grupo II (48,11%), 13 en el grupo III (12,26%) y 42 en el grupo IV (39,62%); siendo definidos como casos SIDA 29 (27,36%);

la distribución de los mismos con respecto a los factores de riesgo de infección viral queda reflejada en la tabla 4.1. La tabla 4.2 y las figuras 4.2 y 4.3, muestran los 106 enfermos, según grupos del CDC (72) y categoría clínica, tanto basalmente como al finalizar el mismo.

Riesgo VIH	Grupo II		Grupo III		Grupo IV	
ADVP	42	39,62%	11	10,37%	34	32,07%
HOMO/BISEXUAL	4	3,77%	0	0,00%	5	4,71%
HETEROSEXUAL	5	4,71%	1	0,94%	3	2,83%
HOMO + ADVP	0	0,00%	1	0,94%	0	0,00%

	Grupo CDC (72)			Categoría Clínica*		
	II	III	IV	ASIN	CRS	SIDA (73)
Basal	51	13	42	64	13	29
Final	41	11	54	52	19	35

\*Categorías clínicas: ASIN=asintomáticos, CRS=complejo relacionado con el sida, SIDA (73)=síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

## 1.2.- DESCRIPCIÓN CLÍNICA DE LOS PACIENTES SEGÚN SU INFECCIÓN VIH

A lo largo de todo el estudio del doctorando, el comportamiento clínico, con respecto a la infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana tipo 1 de los individuos incluidos variaba (tabla 4.2 y figura 4.3); de modo que al finalizar el mismo: 52 (49,06%) se mantuvieron asintomáticos, 19 (17,92%) desarrollaron Complejo Relacionado con el Sida (CRS) y 35 (33,02%) cumplían criterios definitorios de Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida. De éstos últimos todos excepto 8 (7 por Sarcoma de Kaposi y 1 por Leucoencefalopatía multifocal progresiva) tenían una infección oportunista como criterio diagnóstico. La distribución de las distintas infecciones sufridas por estos pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida queda reflejada en la tabla 4.3.

## 1.3.- VARIABLES NUMÉRICAS: ANÁLISIS UNI Y MULTIFACTORIAL

### 1.3.1.- LINFOCITOS

La cifra de linfocitos fue contabilizada en todos los pacientes durante el estudio prospectivo. La media fue de 1.852,76 /mm<sup>3</sup> (ds= 24,07)(80 a 8.700); mientras que por grupos: en el II, de 2.171,67/mm<sup>3</sup>; en el III, de 2245,77 y en el IV, de 1393,12 . En los casos de SIDA (73) la media de linfocitos fue de 1350,65/mm<sup>3</sup>, (ds= 146,79) con un rango de 80 a 8700.

Existían diferencias significativas entre ellas y la media global ( $P < 0,0001$ ) y entre el grupo II con: el IV y los "casos sida" ( $P < 0,001$ , respectivamente); mientras que entre éstos dos últimos (IV y sida) no existía diferencia significativa ( $P < 0,2$ ), lo que establece que en el grupo IV y en el sida la cifra es muy significativamente más baja que en los otros dos.

Tabla 4.3. Infecciones Oportunistas en 35 pacientes con SIDA (73)

I. O.*	Dt <sup>2</sup> inicial	Evolución	Total (%)	P (X <sup>2</sup> )
NPC	7	2	9 (25,71)	<0,00001
TOX	3	1	4 (11,42)	<0,05
CRI	3	1	4 (11,42)	<0,05
MIC(**)	5	6	11 (31,42)	<0,001
ICMV(***)	2	6	8 (22,85)	<0,0001
SS	1	0	1 (2,85)	>0,05
EEA	0	2	2 (5,71%)	>0,05
IMAI	0	2	2 (5,71%)	>0,05
VHS	0	5	5 (14,28)	<0,05
VHZ	0	2	2 (5,71)	>0,05
ESC	7	8	15 (42,85)	<0,00001
COF	5	26	31 (88,57)	<0,00001
DRM	0	6	6 (17,14)	<0,001
VC	0	2	2 (5,71)	>0,05
BC	0	2	2 (5,71)	>0,05
MIP	0	3	3 (8,57)	<0,05****

\* NPC=neumonía por *P. carinii*, TOX=toxoplasmosis cerebral, CRI=criptosporidiasis intestinal, MIC=micobacteriosis, ICMV=infección por citomegalovirus, VHS=infec. por virus herpes simplex, VHZ=infec. por virus herpes zoster, IMAI=infec. por *Mycobacterium avium*, SS=sepsis por *Salmonella* grupo D, EEA=endocarditis por *Staphylococcus aureus*, ESC=esofagitis candidiásica, COF=candidosis orofaríngea, DRM=dermatomycosis, VC=vaginitis candidiásica, BC=balanitis candidiásica, MIP=micosis profunda.

\*\*los 5 casos de situación extrapulmonar fueron los defintorios de sida, los 6 restantes eran pulmonares.

\*\*\*su focalización fue: 5, corioretinitis; 3, infección crónica; 3, neumonía.

\*\*\*\* Probabilidad exacta de Fisher

### 1.3.2.- SUBPOBLACIÓN CD<sub>4</sub>

La cifra de linfocitos CD<sub>4</sub> fue recogida en todos los pacientes y en todas sus revisiones, su media fue de 478,04/mm<sup>3</sup> (ds= 23,59) , rango de 9 a 1664. Por grupos del CDC (72) en: el II de 638,19 (ds= 32,80), el III de 589,12 (ds= 67,34) y el IV de 271,33 (ds= 26,74); mientras que en los sidas resultó ser de 210,89 (ds= 27,94). Se observaron valores significativamente más bajos en el grupo IV con respecto al II y al III (P<0,0001) y aún más significativo entre éstos últimos y el grupo sida (P<0,00001).

### 1.3.3.- SUBPOBLACIÓN CD<sub>8</sub>

La cifra global de linfocitos CD<sub>8</sub>, fue obtenida en todos los cortes micrológicos. La media de la muestra fue de 52,29% (ds= 0,69), rango entre 25 a 90. Por grupos del CDC (72), en el II fue de 49,54 (ds= 0,94), en el III de 51,77 (ds= 1,86) y en el IV de 55,46 (ds= 1,08). En la población con SIDA (73) la media establecida era de 55,39 (35 a 90) (ds= 1,37). Así mismo no había diferencias significativas.

### 1.3.4.-ÍNDICE CD<sub>4</sub>/CD<sub>8</sub>

La media de la muestra fue de 0,50, rango de 0,02 a 2,16 (ds= 0,02). Por grupos del CDC (72), en el II consistió en 0,63 (ds= 0,06), en el III 0,51 (ds= 0,05) y en el IV, 0,35 (ds= 0,02). Los 35 pacientes con SIDA (73) tenían una media de cociente de 0,29 (0,02 a 0,8) (ds= 0,02).

El análisis de la varianza describió significación (P<0,0001) entre las distintas medias, a expensas de un cociente significativamente más bajo en el grupo IV y en el sida, con respecto a los demás ( P<0,00001), mientras que no se reflejaban diferencias significativas entre el grupo IV y el sida .

Los valores de  $CD_4/CD_8$  se correlacionaban bien ( $R = 0,41$ ) con las cifras absolutas encontradas para los  $CD_4$ . Ha descendido el cociente  $T_4/T_8$  de los pacientes que hemos analizado, a expensas de cifras bajas de  $CD_4$  y no por la elevación de los  $CD_8$ .

### 1.3.5.- MONOCITOS

La cifra de monocitos, fue obtenida en 105 pacientes, su media fue de  $459,51/mm^3$ , ( $ds= 15,24$ ), rango de 100 a 1500; mientras que por grupos del CDC (72) en: el II, fue de  $518,26/mm^3$  ( $ds= 20,77$ ), el III de  $409,23/mm^3$  ( $ds= 38,09$ ) y el IV de  $408,11$ , ( $ds= 68,21$ ). En los individuos que desarrollaron SIDA (73) la media de monocitos fue de  $382,88$  ( $ds= 31,08$ ), rango de 100 a 1500. El análisis de la varianza reflejó significación entre las medias ( $P<0,0001$ ). Enfrentando el grupo IV con el II ( $P<0,0001$ ) y con el III ( $P<0,001$ ), se estableció que en el IV la cifra es significativamente más baja que en otros grupos. Además también existía diferencia significativa entre los pacientes con sida y los demás ( $P<0,0001$ ).

### 1.3.6.- INMUNOGLOBULINA G (IgG)

Los valores medios encontrados para la IgG fueron de  $2013,13 mgr\%$  ( $ds= 48,38$ ), rango entre 562 a 4350. Por grupos de CDC (72) para la infección VIH, la media en: el grupo II fue de  $1923,27 mgr\%$  ( $ds= 63,18$ ), el grupo III de  $2349,23 mgr\%$  ( $ds= 145,65$ ) y el IV de  $2013,86 mgr\%$  ( $ds= 79,62$ ). En los pacientes con SIDA (73) la media fue de  $2047,69 mgr\%$  (rango de 562 a 3590) ( $ds= 197,41$ ).

Comparando los resultados entre los grupos, no resultaron significativamente diferentes aunque por otra parte, la cifra global de la muestra, y de cada uno de los grupos por separado es superior a la considerada normal en la población general (rango de normalidad 644-1436)

### 1.3.7.- INMUNOGLOBULINA A (IgA)

El valor medio encontrado en la muestra, para la IgA, fue de 266,38 mgr% (ds= 12,10), rango de 11 a 1240. Por grupos del CDC (72), la media para el grupo II fue de 219,65 mgr% (ds= 11,60), para el III era de 154,85 mgr% (ds= 13,29) y para el IV la media resultó 346,80 mgr% (ds= 22,50). Los pacientes con SIDA (73) tenían una media de IgA de 398,74 (rango 19 a 1240) (ds= 15,82).

### 1.3.8.- INMUNOGLOBULINA M (IgM)

Los valores medios obtenidos en la muestra analizada fueron de 251,24 mgr% (ds= 10,34), rango de 36 a 1210. Por grupos del CDC (72), la media hallada en el grupo II fue de 232,99 mgr%, (ds= 10,76), en el grupo III de 229,65 mgr% (ds= 18,26), y en el grupo IV de 276,52 mgr% (ds= 20,49); mientras que en los pacientes con SIDA (73) fue de 289,53 mgr%, rango de 62 a 1210 (ds= 28,60). Enfrentando los resultados entre los grupos, por el análisis de la varianza, no se encontró nivel de significación entre ellos.

### 1.3.9.- B2 MICROGLOBULINA

La cifra de B2 microglobulina sérica fue hallada en 90 individuos, cuya media fue de 3,62 (ds= 0,09), rango de 1,20 a 7,40. Por grupos del CDC (72), en el II la media fue de 3,08 (ds= 0,08), en el III de 3,51 (ds= 0,23) y en el IV de 4,34 (ds= 0,16); mientras que en el sida fue de 4,45 , rango de 1,40 a 7,40 y desviación estándar de 0,19. La media global de la muestra y la de cada uno de los grupos es significativamente mayor que los valores considerados normales por el laboratorio .

El análisis de la varianza para todas las medias fue significativo con un valor de  $P < 0,001$ . Con unos valores de B2 microglobulina significativamente mayores en la población con sida con respecto a los otros grupos ( $P < 0,001$ ).

### 1.3.10.- CORRELACIONES NUMÉRICAS

Buscando correlaciones significativas entre las diferentes variables numéricas, existía una correlación entre la variable  $CD_4$  y: la razón  $CD_4/CD_8$  (coef. de corr.= + 0,41) y los monocitos (coef. de corr.= - 0,44); no la tuvo, sin embargo, con los niveles de inmunoglobulinas ni con la B2 microglobulina. En lo que respecta a las inmunoglobulinas, la IgG si presentaba correlación con las variables : IgA (coef. corr. = - 0,06), IgM (coef. corr. = + 0,25), B2 microglobulina (coef. corr. = - 0,29) y, aunque con menor significación, con los monocitos (coef. corr. = + 0,43). La variable edad presento una relación lineal con las siguientes variables:  $CD_4$  (coef de corre.= - 0,13), monocitos (coef. corr. = - 0,15), IgG (coef. corr. = + 0,005), IgA (coef. corr. = +0,015), IgM (coef. corr.= - 0,03) y B2 microglobulina (coef. corr. = + 0,03). Ninguna de las restantes variables presentaron correlaciones significativas entre ellas.

## 2.- ANÁLISIS DE LA POBLACIÓN CONTROL

### 2.1.- EPIDEMIOLOGÍA

#### 2.1.1.- CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS

Se introdujeron un total de 30 individuos adultos seronegativos para el Virus de Inmunodeficiencia Humana.

##### 2.1.1.1.- SEXO

El grupo comprendía 19 (63,33%) hombres y 11 (36,67%) mujeres (N.S. respecto al grupo VIH+)

##### 2.1.1.2.- EDAD

La edad media de los pacientes que se incluyeron en dicho grupo fue: globalmente de 33,6 años (ds= 1.11) (límites de 20 a 45); de la población masculina de 34,58 años (ds= 1,33); la femenina de 31,91 años (ds= 1,94); los adictos a drogas por vía parenteral de 28,17

años (desviación estándar 2,64) (límites de 20-38); los homosexuales/bisexuales de 36 (ds= 1,08) (rango 33-38) y los heterosexuales, de 34,89 (ds= 1,41) (rango 21-45). De éstas, resultaron ser significativamente mayores que las equivalentes en la cohorte seropositiva para el VIH, las siguientes medias: la de la población global ( $P<0,01$ ), la masculina ( $P<0,01$ ), la femenina ( $P<0,01$ ), la homosexual ( $p<0,05$ ) y la heterosexual ( $P<0,05$ ).

#### 2.1.1.3- RAZA Y NACIONALIDAD

Toda la población era de raza blanca y su nacionalidad, excepto en dos brasileños, era española.

#### 2.1.1.4- HÁBITOS SEXUALES

El 83,33% (25) eran heterosexuales y 16,67%(5) se confesaron homosexuales y, excepto en dos casos, todos eran sexualmente activos. De ellos 19 (63,33%) referían una pareja fija, 7 (23,33%) referían contactos eventuales múltiples y 2 individuos (6,67%) refirieron contactos fijos y eventuales.

Dos de los encuestados (6%) desconocían el estado serológico frente al VIH de sus parejas actuales o antiguas, mientras que de los restantes: 1 (3,33%) había mantenido o mantenía relaciones sexuales con individuos seropositivos y 27 (90%) lo habían hecho con seronegativos siempre.

Solamente en 7 casos (23,33%) habían presentado o presentaban enfermedades de transmisión sexual: 1 de 30 (3,33%) sífilis, 2 (6,67%) gonococia, 1(3,33%) herpes simplex genital, 2 (6,67%) pediculosis pubis, y 1 (3,33%) de balanitis candidiásica . La incidencia de tales enfermedades en esta población seronegativa no difería significativamente de la correspondiente en la población seropositiva para el VIH.

## 2.1.2.- ANÁLISIS DE LA POBLACIÓN CONFORME A LA INFECCIÓN VIH

### 2.1.2.1.- SITUACIÓN SEROLÓGICA CON RESPECTO AL VIH

Todos los individuos pertenecientes al grupo control por definición para su inclusión debían ser seronegativos para el Virus de Inmunodeficiencia Humana.

#### 2.1.2.1.- GRUPOS DE RIESGO (Figura 4.1)

De los 30 individuos del grupo control 6 (20%) eran ADVP, 19 (63,33%) HETEROSEXUALES, 4 (13,33%) HOMOSEXUALES/BISEXUALES y 1 paciente se confesó ADVP con hábitos homosexuales (3,33%).

## 3.- DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN EN ESTUDIO CON MICOSIS

Durante el desarrollo del proyecto 52 de los 106 individuos VIH seropositivos (49,05%), presentaron una o varias micosis (figura 4.5) (su distribución por grupos del CDC (72) y categoría clínica se encuentra reflejada en las tablas 4.4 y 4.5 y figuras 4.6 y 4.7). Llamando la atención que el 63,46% de ellos cumplían criterios de sida y el 32,69% tenían complejo relacionado con el mismo (figura 4.6). Mientras que en la población seronegativa para el VIH, solamente hubo dos individuos, uno con dermatomicosis por *E. floccosum* y otro con balanitis por *C. albicans* ( $P < 0,0001$ ) (ver tabla 4.6 y figura 4.8).

Los agentes responsables de dichas micosis, en los individuos con infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana tipo 1, fueron: hongos dermatofitos (*T. rubrum* y *E. floccosum*) y diversas levaduras. Con respecto a ellas, aunque se aislaron 16 especies distintas, solamente *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *T. beigellii* y *R. rubra* estaban implicadas en infecciones superficiales; mientras que *C. albicans* y *Cryptococcus neoformans* lo estuvieron en infecciones profundas.

Tabla 4.4. Distribución de los 52 individuos con infección VIH y micosis con respecto al CDC (72).				
n°enfmos	II	IV	CRS	SIDA (73)
52	2 (3,85%)	50 (96,15%)	17 (32,69%)	33 (63,46%)

Tabla 4.5. Prevalencia de las micosis en 106 individuos seropositivos para el VIH tipo 1				
	Número de enfermos			
	Categorías clínicas*			Total
MICOSIS**	ASIN (N=52)	CRS (N=19)	SIDA (73) (N=35)	total (N=106)
COF	0	17	31	48
ESC	0	0	15	15
DRM	0	1	6	7
BC	0	0	2	2
VC	2	2	2	6
MIP	0	0	3	3

\*ASIN=asintomáticos, CRS=complejo relacionado con el sida, SIDA (73)=síndrome de inmunodeficiencia adquirida.  
 \*\*COF=candidosis orofaríngea, ESC=esofagitis candidiásica, DRM=dermatomicosis, BC=balanitis candidiásica, VC=vaginitis candidiásica y MIP=micosis profunda.

## A) INFECCIONES FÚNGICAS CUTÁNEO-MUCOSAS

### 3.1- CANDIDOSIS OROFARÍNGEA

### 3.2- ESOFAGITIS CANDIDIÁSICA

### 3.3- VAGINITIS CANDIDIÁSICA

### 3.4- BALANITIS CANDIDIÁSICA

### 3.5- DERMATOMICOSIS

## B) INFECCIONES FÚNGICAS PROFUNDA

### 3.6- MICOSIS PROFUNDA: CRIPTOCOCOSIS Y CANDIDEMIA.

Entidad*	106 VIH +	30 VIH -	P (X <sup>2</sup> )
Micosis	52 (49,05%)	2 (6,66%)	<0,0001
COF	48 (45,28%)	0 (0%)	<0,0001
ESC	15 (14,15%)	0 (0%)	<0,05
VC	6 (22,22%)	0 (0%)	>0,05
BC	2 (2,53%)	1 (5,26%)	>0,05
DRM	7 (6,60%)	1 (3,33%)	>0,05
MIP	3 (2,83%)	0 (0%)	>0,05

\*Entidad clínica: COF, candidosis orofaríngea; ESC, esofagitis candidiásica; VC, vaginitis candidiásica; BC, balanitis candidiásica; DRM, dermatomicosis; MIP, micosis profunda.

### 3.1- CANDIDOSIS OROFARINGEA

3.1.1- DESCRIPCIÓN EPIDEMIOLÓGICA DE LA MUESTRA CON CANDIDOSIS ORAL

3.1.2- DESCRIPCIÓN CLÍNICO-MICOLÓGICA DE LOS CASOS DE CANDIDOSIS ORAL

3.1.3- RELACIÓN ENTRE DIFERENTES PARÁMETROS ANÁLITICOS Y LA PRESENCIA DE CANDIDOSIS ORAL

3.1.4- VALOR DE DISTINTOS PARÁMETROS BASALES EN EL DESARROLLO POSTERIOR DE CANDIDOSIS ORAL

3.1.5- VALOR DE LA CANDIDOSIS OROFARINGEA EN RELACIÓN A LA PROGRESIÓN DE LOS INDIVIDUOS CON INFECCIÓN VIH A DIVERSOS CUADROS CLÍNICOS

### 3.1.1- DESCRIPCIÓN EPIDEMIOLÓGICA DE LA MUESTRA CON CANDIDOSIS ORAL

Todos los casos de candidosis orofaríngea se registraron en la población con infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana tipo 1, con una asociación significativa entre ambas infecciones de  $P < 0,0001$  (figura 4.8), al finalizar el período de seguimiento en 48 de los 106 seropositivos (45,28%) aparecieron lesiones diagnósticas de candidosis orofaríngea, al menos en una ocasión. Éstas podían aparecer en forma: atrófica o hiperplásica o florida, pero la más común fue la pseudomembranosa.

La aparición de tal enfermedad clínica y micológicamente confirmada, catalogaba al individuo en un grupo IV-C2 del CDC (72) de forma automática, lo que equivale al 88,88% de los pacientes pertenecientes al grupo IV de la muestra con una asociación significativa entre candidosis oral y dicho grupo de  $P < 0,000001$ ; además 31 de ellos cumplían criterios de SIDA (73) (88,57% de los pacientes con dicho síndrome); por lo tanto existe una asociación significativa entre ambas patologías ( $P < 0,00001$ ), que nos refleja la prevalencia en nuestra muestra, de dicha micosis en el estadio terminal de la infección VIH.

De estos, 39 eran varones (81,25%) y 9 mujeres (18,75%), con una media de edad de 29,67 años, rango 23 a 48, ( $ds = 0,31$ ); 40 eran ADVP (83,33%), 4 homo/bisexuales (8,33%) y 4 heterosexuales (8,33%). En lo que respecta a las variables: sexo, edad media y grupo de riesgo no existía diferencia significativa con el resto de la muestra.

### 3.1.2- DESCRIPCIÓN CLÍNICO-MICOLÓGICA DE LOS CASOS DE CANDIDOSIS ORAL

En todos los casos, en el momento del diagnóstico, el candidosis oral (figura 4.9), se debía a *Candida albicans* (99,7%), exceptuando en uno por *Candida glabrata* (0,3%) (éste sin historia previa de colonización levaduriforme ni farmacoterapia). Sin embargo, al finalizar el estudio, de un total de 84 cortes micológicos en los 48 individuos con candidosis oral, en dos ocasiones más presentaron candidosis orofaríngea por especies no albicans: *C. glabrata* (1) y *C. parapsilosis* (1), ambos con candidosis oral previo por *C. albicans* (el primero refería

tratamiento con zidovudina y ketoconazol). En la tabla 4.7 podemos observar una descripción clínica detallada sobre dicha micosis y su relación con tratamiento previos o coexistentes con zidovudina y antifúngicos (generalmente: ketoconazol). Los resultados reflejan que en el curso de dichas candidosis orofaríngeas se producía una evolución satisfactoria (ausencia de síntomas clínicos y mejoría de los resultados micológicos: esterilización o disminución en el conteo de colonias con exámenes directos negativos) cuando se instauraba tratamiento con zidovudina ( $P < 0,05$ ); mientras la falta de tratamiento antifúngico previo o durante los cortes preservaba el cuadro clínico-micológico (clínica más cultivo masivo con examen directo positivo) de candidosis oral de forma significativa,  $P < 0,0001$  y  $P < 0,00001$ , respectivamente). De forma asociada al candidosis oral dichos pacientes presentaron distintas entidades clínicas (tabla 4.8), de ellas las más significativas fueron:

**Micobacteriosis**, se presentó en 15 pacientes con candidosis oral (31,25%): 2 por *M. avium* y 13 por *M. tuberculosis*, éstos últimos con focalidad: pulmonar (4), pleuropulmonar (3), gangliopulmonar (1), ganglionar (2) y meníngea, osea y diseminada uno respectivamente; con una asociación significativa entre candidosis orofaríngea y micobacteriosis de  $P < 0,0001$ .

**Criptosporidiasis intestinal**, en el 8,33% de los pacientes con candidosis oral, todos excepto uno, con tratamiento antirretroviral de mantenimiento, lo que refleja una asociación significativa  $P < 0,05$ .

**Neumonía por *P. carinii***, en 9 de los 48 candidosis oral (18,75%) presentaban en el momento del diagnóstico neumonía por *P. carinii*, todos en tratamiento con zidovudina, ésto es, con una asociación estadísticamente significativa entre ambas patologías de  $P < 0,001$

**Infección por *Citomegalovirus***, presente en el 16,66% de los casos de candidosis oral, aun en tratamiento con antirretrovirales; con una asociación significativa de  $P < 0,001$ .

**Esofagitis candidiásica**, en la totalidad de enfermos con dicho diagnóstico presentaban historia de candidosis oral, lo que corresponde al 31,25% de los candidosis oral, por lo tanto con una asociación estadísticamente significativa de  $P < 0,00001$ . Tres pacientes no seguían ninguna medicación, los restantes se hallaban en tratamiento de mantenimiento con zidovudina, y en seis de ellos además antifúngicos ocasionales (clotrimazol, ketoconazol, fluconazol).

**Dermatomicosis**, se presentaron en el 12,5% de los casos de candidosis oral y su focalidad consistió en : onicomycosis por *T. rubrum* y *C. albicans* (1), facial por *R. rubra* (1), inguinal por *C. albicans* (2) y *T. beigellii* (1) y corporal por *E. floccosum* (2). Estos resultados reflejan una asociación significativa entre candidosis oral y dermatomicosis de  $P < 0,05$ .

### 3.1.3- RELACIÓN ENTRE DIFERENTES PARÁMETROS ANÁLITICOS Y LA PRESENCIA DE CANDIDOSIS ORAL (tablas 4.9 y 4.10)

3.1.3.1- La media de  $CD_4$  hallada fue de  $234,68/mm^3$ , rango de 12 a 837, desviación estándar 11,38. Por comparación de medias era significativamente inferior a: la población sin candidosis oral ( $P < 0,001$ ), los estériles ( $P < 0,005$ ) y los portadores asintomáticos ( $P < 0,05$ ); permanentes ( $P < 0,05$ ) o transitorios ( $P < 0,01$ ). Su distribución por  $CD_4$  fue de: 26 menor de 200, 18 entre 200 a 500 y 4 mayor de 500 (figura 4.10), existiendo en nuestra muestra una asociación significativa entre la presencia de candidosis oral y linfocitos  $CD_4$  inferior a  $500/mm^3$  ( $P < 0,0001$ ) a expensas de los valores inferiores a  $200/mm^3$  ( $P < 0,00001$ ).

3.1.3.2- En cuanto a la razón  $CD_4/CD_8$  la media fue de 0,31 (0,05 a 0,90) desviación estándar 0,02, siendo significativamente menor que las medias de los casos sin candidosis orofaríngea ( $P < 0,01$ ), los portadores asintomáticos transitorios y/o permanentes ( $P < 0,05$ ) y los estériles faríngeos ( $P < 0,005$ ).

Globalizando resultados su distribución fue de 3 pacientes con medias menores de 0,1, 38 entre 0,1 y 0,5 y 7 mayor a 0,5 ; reflejando una asociación entre dicha micosis y cocientes inferiores o iguales a 0,5 ( $P < 0,0001$ ).

3.1.3.3- En cuanto a los monocitos, su media resultante fue de  $416,04/\text{mm}^3$  (100-1500), desviación estándar 17,81, no existiendo diferencias significativa con las poblaciones sin clínica, ni portadores ni estériles.

3.1.3.4- Las Ig se analizaron por separado. La Ig G tenía una media de 2075,89 mgr% (rango 562-4220) (desviación estándar de 50,85); la Ig A de 337,40 mgr% (rango de 25 a 1240) (desviación estándar 12,21) y la Ig M de 295,45 mgr% (rango de 73 a 1210) (desviación estándar de 12,28). Analizando dichos resultados desde el punto de vista estadístico únicamente la Ig A en la candidosis orofaríngea resultó significativamente mayor que la correspondiente a la muestra sin candidosis oral ( $P < 0,05$ ) y los individuos con farínge estéril ( $P < 0,01$ ).

3.1.3.5- La b2 microglobulina sérica se determinó en 38 de los 48 casos, la media resultante fue de 4,43 mgr/L (desviación estándar 0,03), rango de 2,1 a 7,4 . Siendo dicha media significativamente superior a la perteneciente a la población sin candidosis oral ( $P < 0,05$ ), portadores asintomáticos transitorios y/o permanentes ( $P < 0,05$ ) y a los estériles faríngeos ( $P < 0,01$ ). Además en 28 de los 38 casos su nivel era mayor de 3,5 mgr/L (figura 4.11), existiendo una asociación significativa entre valores superiores a 3,5 y la existencia de candidosis oral ( $P < 0,001$ ).

3.1.3.6- En lo que respecta a la antigenemia p24 del VIH, resultó positiva en 18 de los 48 enfermos (37,50%), con una asociación significativa entre el candidosis oral y antigenemia positiva ( $P < 0,001$ ) (figura 4.12).

Tabla 4.7. Tratamientos previos/coexistentes con los cortes\*\*

Situación*	nº	no	azt	azt+a	-/+azt	azt+/-a	azt-/a	+/-azt+a
D--MuCa	27	15	12					
E--MuCa	3	2	1					
E--MuCg	1	1						
CoCa-MuCa	1		1					
MuCa-MuCa	19	4	9	2	1	3		
MuCa-MuCg	1		1					
MuCa-MuCp	1	1						
MuCa-CoCa	10	2	1	3			4	
MuCa-CoCg	1			1				
MuCa--E	9		3	6				
C/MCa-MuCa	1			1				
C/Mca-CoCa	4	1		2				1
C/Mca-CoCg	1		1					
C/Mca--E	2			2				
E/Mca-CoCa	2	1		1				
E/Mca--E	1	1						

\* situación clínico-micológica previa/coexistente con el corte de estudio: D=desconocida, E=estéril (cultivo/examen directo, -/-), Mu= candidosis oral (cultivo/examen directo, + masivo/+), MuCa=candidosis oral por *C. albicans*, MuCg=candidosis oral por *C. glabrata*, MuCp=candidosis oral por *C. parapsilosis*, Co=colonización levaduriforme (cultivo/examen directo, + ligero /-), CoCa=colonización por *C. albicans*, CoCg=colonización por *C. glabrata*, C/Mca=colonización por *C. albicans* sobre un candidosis oral por la misma especie, E/Mca=estéril en candidosis oral por *C. albicans*

\*\* azt: zidovudina , a=antifúngico, +=más, -/+ = sin/con, +/- = con/sin, no=ninguno.

Tabla 4.8. Enfermedades asociadas a los pacientes con candidosis oral

Entidad*	nº enfmos	% de candidosis oral	Significación	P
MIC	15	31,25	SI	<0,0001
CRI	4	8,33	SI	<0,05
NPC	9	18,75	SI	<0,001
ICMV	8	16,66	SI	<0,001
ESC	15	31,25	SI	<0,00001
DRM	6	12,5	SI	<0,05
SK	4	8,33	NO	>0,05
LMP	2	4,16	NO	>0,05
EEA	3	6,25	NO	>0,05
TOX	3	6,25	NO	>0,05
VHS	4	8,33	NO	>0,05
VHZ	4	8,33	NO	>0,05
CON	6	12,5	NO	>0,05
DS	5	10,41	NO	>0,05
PV	2	4,16	NO	>0,05
MIP	3	6,25	NO	>0,05
VC	4	44,44	NO	>0,05
BC	2	5,12	NO	>0,05

\*MIC= mycobacteriosis, CRI=criptosporidiasis, NPC=neumonía por P.carinii, ICMV=infección por citomegalovirus, ESC=esofagitis candidiásica, DRM=dermatomicosis, SK=sarcoma de kaposi, LMP=leucoencefalopatía multifocal progresiva, EEA=endocarditis por estafilococo aureus, TOX=toxoplasmosis cerebral, VHS=infección por Virus herpes simplex, VHZ=infección por virus herpes zoster, CON=condilomas acuminados, PV=Pytiriasis versicolor, MIP=micosis profunda, VC=vaginitis candidiásica, BC=balanitis candidiásica, DS=dermatitis seborreica.

Tabla 4.9. Relación entre niveles medios de diferentes parámetros y presencia de candidosis oral.							
X***	cd4 / mm3	cd4 / cd8	Monoc.	B2 mic.	IgG	IgA	IgM
CO si*	234,68 (±11,4)	0,31 ±0,02	416,06 ±17,81	4,43 ±0,03	2075 ±50,85	337,4 ±12,21	295,4 ±12,3
CO no**	672,24 ±20,07	0,64 ±0,03	495,60 ±16,15	3,12 ±0,09	1992,7 ±49,38	224,85 ±15,81	234,2 ±13,9
	<b>P&lt;0,001</b>	<b>P&lt;0,01</b>	P>0,05	<b>P&lt;0,05</b>	P>0,05	<b>P&lt;0,05</b>	P>0,05

\*48 individuos con candidosis orofaríngea excepto en B2 (38) y monocitos (47)  
 \*\*58 individuos sin candidosis orofaríngea excepto en B2 (52)  
 \*\*\*X: valores medios

Tabla 4.10. Relación entre diferentes parámetros y la presencia de candidosis orofaríngea				
	cd4 ≤ 500	cd4/cd8 ≤ 0,5	Atg p24 +	B2 > 3,5
CO si*	44 (91,66%)	41 (85,41%)	18 (37,5%)	28 (73,68%)
CO no**	20 (34,48%)	22 (37,93%)	7 (12,06%)	19 (36,53%)
X <sup>2</sup>	<b>P&lt;0,0001</b>	<b>P&lt;0,0001</b>	<b>P&lt;0,001</b>	<b>P&lt;0,001</b>

\*48 enfermos con candidosis orofaríngea excepto B2 (38)  
 \*\*58 enfermos sin candidosis orofaríngea excepto en B2 (52)

### 3.1.4- VALOR DE DISTINTOS PARÁMETROS BASALES EN EL DESARROLLO POSTERIOR DE CANDIDOSIS ORAL

Analizando distintas variables en el momento basal del estudio como valor predictivo preenfermedad y su capacidad de precisión diagnóstica en el desarrollo ulterior de candidosis oral (tabla 4.11), los resultados significativos fueron:

a) contaje de CD4 inferior a 400/mm<sup>3</sup>: VPP del 78%, VPN 88% y PD del 83%);y

b) la razón CD4/CD8 inferior o igual a 0,5: VPP 27, VPN 94% y PD del 66%.

En nuestra muestra los riesgos de que un individuo seropositivo con dichas cifras basales (linfocitos CD4 inferior o igual a 400/mm<sup>3</sup> o razón CD4/CD8 inferior o igual a 0,5) presentase candidosis orofaríngea (durante unos intervalos de tiempo cuyas medias fueron de 16,42 meses, ds= 1,69 ó 19,31 ds= 0,45) resultó ser 6,4 ó 4,25, respectivamente, veces mayores que los que no cumplían dichos factores de riesgo.

Tabla 4.11. Relación entre parámetros basales y el desarrollo ulterior de candidosis orofaríngea.

Factor de Riesgo (FR)	Nº enfmos con FR +	Nº enfmos con FR+ que desarrollan posteriormente candidosis oral (%)* (R.R)
<=400 CD4	40	31 (78%)(6,4)**
<= 0,5 CD4/CD8	22	6 (27%)(4,25)***
> 3,5 B2 micro.	18	4 (22%)(1,8)
Atg p24+	7	1 (14%)
Colonización	21	2 (10%)

\*valor predictivo positivo preenfermedad (R.R.) riesgo relativo.  
 \*\* X<sup>2</sup> P <0,001: indica que el resultado obedece a algo más que al azar.  
 \*\*\*X<sup>2</sup> P <0,05: indica que el resultado obedece a algo más que al azar

### 3.1.5- VALOR DE LA CANDIDOSIS OROFARINGEA EN RELACIÓN A LA PROGRESIÓN DE LOS INDIVIDUOS CON INFECCIÓN VIH A DIVERSOS CUADROS CLÍNICOS

Realizando un estudio pormenorizado de la evolución posterior de los individuos tras el diagnóstico del candidosis oral observamos que desarrollaron durante el período de seguimiento los siguientes cuadros clínicos: S. de kaposi (2), Leucoencefalopatía multifocal progresiva (1), endocarditis por *Estafilococo aureus* (2), tuberculosis (1), criptosporidiasis intestinal (1), condilomas acuminados (1), dermatitis seborreica (1), pitiriasis versicolor (1), herpes zoster (1), candidemia (1) y criptococosis (2).

En la tabla 4.12 se describen algunos de las otras manifestaciones clínicas, de ellas cabe destacar que 10 de 28 enfermos con candidosis orofaríngea, desarrollaron esofagitis candidiásica con un intervalo de tiempo de un valor medio 11,01 meses (desviación estándar 0,99), lo que equivale a un riesgo en esta población 100 veces superior a presentar esofagitis candidiásica ( $P < 0,001$ ) y mayor de 6 para cualquier dermatomycosis ( $P < 0,05$ ) (con una media de tiempo de 14,03 meses, desviación estándar 4,96).

Treinta y uno de los 48 pacientes con candidosis oral (64,58%) fueron catalogados como individuos con SIDA (73) durante este período de tiempo. No obstante en 26 de ellos coexistieron ambos diagnósticos; mientras que en 5 de los 22 restantes (22,72%) se observó primero candidosis oral y después el sida, cuyo patología definitiva fue: esofagitis candidiásica (3) , tuberculosis ganglionar (1) y sarcoma de kaposi (1); en comparación con 4 de los 58 seropositivos sin candidosis oral (6,89%). El tiempo medio de progresión desde el diagnóstico de candidosis oral a sida fue de 10,17 meses, desviación estándar de 3,61.

Tabla 4.12. Progresión clínica de los enfermos con candidosis oral

Entidad*	nºcandidosis oral**	R.R.	P (X <sup>2</sup> )
ESC	10	>100	P<0,001
DRM	5	6,6	P<0,05
SIDA	5	3,1	P>0,05
VHS	3	2,1	P>0,05
ICMV	3	>100	P>0,05
VC	2	2,5	P>0,05
BC	2	>100	P>0,05
MIP	3	>100	P<0,05

\* entidad clínica:ESC=esofagitis candidiásica, DRM=dermatomicosis, VC=vaginitis candidiásica, BC=balanitis candidiásica, SIDA (73)= síndrome de inmunodeficiencia adquirida, VHS=infección por Virus herpes simplex, ICMV=infección por citomegalovirus, MIP= micosis profunda.

\*\*nº de individuos seropositivos con candidosis oral que desarrollaran subsiguiente las distintas entidades clínicas.

### 3.2- ESOFAGITIS CANDIDIÁSICA

3.2.1- DESCRIPCIÓN EPIDEMIOLOGICA DE LA MUESTRA CON CANDIDOSIS ESOFÁGICA

3.2.2- DESCRIPCIÓN CLÍNICO-MICOLÓGICA DE LOS CASOS DE CANDIDOSIS ESOFÁGICA

3.2.3- RELACIÓN ENTRE DIFERENTES PARÁMETROS ANÁLITICOS Y LA PRESENCIA DE CANDIDOSIS ESOFÁGICA

3.2.4- VALOR DE DISTINTOS PARÁMETROS BASALES EN EL DESARROLLO POSTERIOR DE ESOFAGITIS CANDIDIÁSICA

3.2.5- VALOR DE LA ESOFAGITIS CANDIDIÁSICA EN RELACIÓN A LA PROGRESIÓN DE LOS INDIVIDUOS CON INFECCIÓN VIH A DIVERSOS CUADROS CLÍNICOS

### 3.2.1- DESCRIPCIÓN EPIDEMIOLOGICA DE LA MUESTRA CON ESOFAGITIS CANDIDIÁSICA

Durante el período del estudio prospectivo el 14,15% de los individuos VIH seropositivos, presentaron esofagitis candidiásica, no sufriendo dicha patología ninguno del grupo control, ésto reflejaba, en nuestra muestra, una asociación significativa entre ambas infecciones (viral y micótica) de  $P < 0,05$  (figura 4.8).

Los pacientes afectos con dicha micosis eran 13 varones (86,66%) y 2 mujeres (13,34%), con una edad media de 29,53 años, límites de 25 a 34, desviación estándar 1,35; trece eran ADVP (86,66%), 1 homo/bisexual (6,70%) y 1 heterosexual (6,70%). Las variables: edad, sexo y grupo de riesgo no presentaban diferencia significativa con respecto a la población seropositiva sin esofagitis.

Por definición, en su totalidad, estaban incluidos en el grupo IV (27,7% de dicho grupo) y eran "casos sida" (42,85% de los casos de síndrome de inmunodeficiencia). Resulta especialmente significativa la asociación entre dicha micosis y: el grupo IV ( $P < 0,00005$ ) y el síndrome de inmunodeficiencia ( $P < 0,00001$ ), pudiendo hacer una aproximación a la prevalencia de la candidosis esofágica en los estadios finales de la infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana tipo 1 (figura 4.7).

### 3.2.2- DESCRIPCIÓN CLÍNICO-MICOLÓGICA DE LOS CASOS DE CANDIDOSIS ESOFÁGICA

El diagnóstico se sospechó por la clínica y se confirmó en 8 casos (53,33%) por endoscopia (Figura 4.13), con estudio histológico y micológico positivos; así mismo en los restantes se efectuó el diagnóstico de presunción (en función de la clínica, la existencia de candidosis oral y la buena respuesta a los antifúngicos).

De forma asociada a la esofagitis, dichos pacientes sufrieron diversos cuadros clínicos (tabla 4.13), de ellos los más relevantes fueron:

- **Candidosis oral**, el 100% de las esofagitis candidiásicas presentaban candidosis oral por *C. albicans* ( $P < 0,00001$ ); sin embargo el comportamiento de la candidosis oral, en el momento de los cortes del doctorando, era variable, así :

11 presentaban clínica con resultados micológicos coincidentes, de ellos:

8 con clínica orofaríngea florida + cultivo masivo + examen directo positivo, sin tratamiento antifúngico, y

3 con clínica ligera + cultivo ligero + examen directo negativo, en tratamiento simultáneo con ketoconazol oral para su esofagitis,

4 en el momento del corte se encontraban asintomáticos con pruebas micológicas estériles o colonizantes por hallarse tomando antifúngicos orales.

- **Mycobacteriosis** (6) ( $P < 0,05$ ), todos excepto uno en tratamiento con zidovudina (500-750 mgr/día) y dos con ketoconazol (solo uno pautado para la esofagitis).

- **P. carinii** (4) ( $P < 0,05$ ), dos en tratamiento con zidovudina (300-600 mgr/día) más antifúngico por esofagitis

- **Virus herpes simplex** (4) ( $P < 0,001$ ), todos en tratamiento con azt (300-1000 mgr/día) y en dos de ellos, en que precede el diagnóstico de la esofagitis, en tratamiento con antifúngico.

- **Infección por Citomegalovirus** (4) ( $P < 0,05$ ), cuya focalidad resultó ser: retiniana (4) y neumónica (1). Todos en tratamiento con azt (300-600 mgr/día) y en los dos casos, que la micosis era previa, también se sobreañadía el ketoconazol o fluconazol.

- **Dermatomicosis** (2), correspondía a micosis inguinal por *C. albicans* (1) y a tiña corporis por *E. floccosum* (1); ambos en tratamiento con zidovudina (500-750 mgr/día) y uno con tratamiento oral con ketoconazol para la esofagitis candidiásica.

- **Candidemia** (1), paciente que se encontraba en tratamiento con zidovudina a dosis de 300 mgr/día y ketoconazol oral para la esofagitis cuando desarrollo la micosis profunda.

Doce de los 15 casos de esofagitis candidiásica (80%) referían seguir tratamiento con zidovudina ( $P < 0,005$ ); mientras que solamente 7 (46,66%) lo hacían con antifúngicos (en su mayor parte con ketoconazol) ( $P < 0,001$ )

Tabla 4.13. Enfermedades asociadas a los 15 pacientes VIH seropositivos con candidosis esofágica\*\*

Entidad*	nº enfmos	% de ESC	Significación	P
COF	15	100	SI	<0,00001
DRM	2	13,33	NO	>0,05
VC	1	50	NO	>0,05
BC	1	7,69	NO	>0,05
CAN	1	6,66	NO	>0,05
MIC	6	40	SI	<0,05
NPC	4	26,66	SI	<0,05
VHS	4	26,66	SI	<0,001
ICMV	4	26,66	SI	<0,05
VHZ	2	13,33	NO	>0,05
EEA	2	13,33	NO	>0,05
SS	1	6,66	NO	>0,05
CRI	2	13,33	NO	>0,05

\*Entidad: COF= candidosis orofaríngea, DRM=dermatomicosis, VC=vaginitis candidiásica, BC=balanitis candidiásica, CAN= candidemia, EEA= endocarditis por *Estafilococo aureus*, MIC=micobacteriosis, SS=sepsis por *Salmonella* grupo D, CRI=criptosporidiasis, NPC=neumonía por *P. carinii*, VHS=infección por Virus herpes simplex, VHZ=infección por virus herpes zoster, ICMV=infección por citomegalovirus.

\*\* 15 pacientes: 2 mujeres y 13 varones

### 3.2.3- RELACIÓN ENTRE DIFERENTES PARÁMETROS ANÁLITICOS Y LA PRESENCIA DE CANDIDOSIS ESOFÁGICA (tablas 4.14 y 4.15)

3.2.3.1- La media de CD<sub>4</sub> hallada fue de 178,53/mm<sup>3</sup>, límites de 18 a 698, desviación estándar 10,21, siendo significativamente menor que la de los individuos seropositivos sin dicha micosis ( $P < 0,001$ ). De ellos su distribución por CD4 fue de: 11 menor de 200, 3 entre 200 a 500 y 1 mayor de 500, resulta significativa, en nuestra muestra, la asociación entre la esofagitis y cifras de linfocitos CD4 inferiores a 500/mm<sup>3</sup> ( $P < 0,001$ ) a expensas de valores inferiores a 200/mm<sup>3</sup> ( $P < 0,0001$ ) (figura 4.10).

3.2.3.2- En cuanto a la razón CD<sub>4</sub>/CD<sub>8</sub> la media fue de 0,32 (0,06 a 0,75) desviación estándar 0,06, que comparado con la media sin esofagitis de la muestra era significativamente inferior ( $P < 0,01$ ).

Globalizando resultados observamos que en 1 paciente era inferior a 0,1, en 12 entre 0,1-0,5 y en 2 superior a 0,5; cabe destacar la asociación significativa entre la esofagitis y cifras inferiores o iguales a 0,5 ( $P < 0,05$ ).

3.2.3.3- La media de monocitos resultante fue de 330,7/mm<sup>3</sup> (200-600), desviación estándar 13,28, siendo significativamente menor que la del resto de la muestra ( $P < 0,05$ ), todos ellos con valor inferior o igual a 600/mm<sup>3</sup> ( $P < 0,05$ ).

3.2.3.4.- La Ig G tenía una media de 2172,8 mgr% (rango 1100-3590) (desviación estándar de 60,21), la Ig A de 438,53 mgr% (rango de 51 a 1240) (desviación estándar de 11,21) y la Ig M de 313,13 mgr% (rango de 73 a 839) (desviación estándar de 12,30). De todas ellas solamente la IgA resultó ser significativamente diferente (mayor) que la correspondiente a la muestra sin esofagitis ( $P < 0,05$ ).

3.2.3.5- La b2 microglubulina sérica se determinó en 12 de los 15 casos, el valor medio fue de 4,52 mgr/L (desviación estándar 0,11), rango de 2,1 a 7,4 y significativamente superior a la de los individuos seropositivos sin dicha patología ( $P < 0,05$ ). Hay que añadir que valores superiores a 3,5 mgr/L se obtuvieron en 9 de los 12 casos (figura 4.11).

3.2.3.6- Antigenemia p24 positiva se obtuvo en 8 de los 15 enfermos (53,33%) con una asociación significativa entre ambas variables de  $P < 0,01$  (figura 4.12).

Tabla 4.14. Relación entre niveles medios de diferentes parámetros y la presencia de esofagitis candidiásica en 106 individuos con infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana tipo 1

X***	CD4/ mm3	CD4/ CD8	Mono	B2 micro	IgG	IgA	IgM
ESC sí*	178,53 ±10,21	0,32 ±0,06	330,7 ±13,28	4,52 ±0,11	2172,8 ±60,21	438,53 ±11,21	313,13 ±12,30
ESC no**	511,40 ±26,21	0,51 ±0,03	465,08 ±15,1	3,54 ±0,09	1987,2 ±46,30	245,62 ±10,81	242,30 ±9,37
	<b>P&lt;0,001</b>	<b>P&lt;0,01</b>	<b>P&lt;0,05</b>	<b>P&lt;0,05</b>	<b>P&gt;0,05</b>	<b>P&lt;0,05</b>	<b>P&gt;0,05</b>

\*15 individuos con esofagitis candidiásica, excepto para los monocitos (14) y la B2 micro. (12)  
 \*\*91 individuos sin esofagitis candidiásica, excepto para B2 (78).  
 \*\*\* X: valores medios.

Tabla 4.15. Relación entre diferentes parámetros y la presencia de esofagitis candidiásica en 106 individuos seropositivo para el VIH

	CD4 ≤ 500	CD4/CD8 ≤ 0,5	Monoci. ≤ 600	B2 micro > 3,5	Atg p24+
ESC sí*	14 (93,33%)	13 (86,66%)	14 (100%)	9 (75%)	8 (53,33%)
ESC no**	50 (54,94%)	50 (54,94%)	71 (78,02%)	36 (46,15%)	17 (18,68%)
X <sup>2</sup>	<b>P&lt;0,001</b>	<b>P&lt;0,05</b>	<b>P&lt;0,05</b>	<b>P&gt;0,05</b>	<b>&lt;0,01</b>

\*15 enfermos con esofagitis excepto en B2 (12) y monocitos (14)  
 \*\*91 enfermos sin esofagitis, excepto en B2 (78)

### 3.2.4- VALOR DE DISTINTOS PARÁMETROS BASALES EN EL DESARROLLO POSTERIOR DE ESOFAGITIS CANDIDIÁSICA

Analizando diversas variables basales como: valor predictivo preenfermedad, su capacidad de precisión diagnóstica y el riesgo relativo, en el desarrollo subsiguiente de esofagitis candidiásica (tabla 4.16); los resultados más relevantes, en la muestra del doctorando, fueron:

- a) contaje basal de linfocitos CD4 inferior o igual a 400/mm<sup>3</sup>: VPP 24%, VPN 94%, PD 70%; el riesgo de que una persona con dicha cifra basal de CD4 presente esofagitis candidiásica (durante un intervalo de tiempo cuya media fue de 15,49 meses, ds= 0,83) resultó ser 3,8 veces mayor que los que tenían más de 400 (P <0,05)
- b) B2 microglobulina sérica superior a 3,5: VPP 26, VPN 97, PD 64%; con un riesgo relativo a desarrollar dicha micosis, 9 veces superior, en un tiempo medio de 17,20 meses (0,31 de desviación estándar) (P<0,05)
- c) antigenemia p 24 positiva: VPP 47%, VPN 97%, PD 86%; con un riesgo relativo de 13,5 a desarrollar esofagitis candidiásica (en un intervalo medio de 15,7 meses , desviación estándar de 0,85) (P <0,0001).
- d) presencia previa de candidosis oral: VPP 36%, VPN 100%, PD 75%; siendo el riesgo de desarrollar esofagitis en dicha población 100 veces mayor que en los casos sin candidosis oral , con un intervalo medio de tiempo de 11,01 meses (desviación estándar 0,99)(P<0,001)

Tabla 4.16. Relación entre diversos variables basales y el desarrollo ulterior de esofagitis candidiásica.		
Factor de Riesgo (F.R.)	Nº de enfermos FR+	Nº enfmos con FR+ que desarrollan esofagitis (%)* (R.R.)
<b>Hematológicos</b>		
CD4<=400	25	6 (24%)(3,8)**
CD4/CD8 <=0,5	41	7 (17%)(0,27)
B2 micro > 3,5	31	8 (26%)(9,03)***
Antg p24+	15	7 (47%)(13,53)****
<b>Cuadros clínicos</b>		
Candidosis oral	28	10(36%)(>100)*****
Dermatomicosis	2	1 (50%)(3,08)
*valor predictivo positivo pre-esofagitis candidiásica (R.R.):Riesgo relativo **X <sup>2</sup> P <0,05 indica que el resultado obedece a algo más que al azar. ***P<0,05, ****P<0,0001 y *****P<0, 001.		

### 3.2.5- VALOR DE LA ESOFAGITIS CANDIDIÁSICA EN RELACIÓN A LA PROGRESIÓN DE LOS INDIVIDUOS CON INFECCIÓN VIH A DIVERSOS CUADROS CLÍNICOS

Realizando un estudio pormenorizado de la evolución posterior de los individuos tras el diagnóstico de la candidosis esofágica observamos que desarrollaron durante el período de seguimiento los siguientes cuadros clínicos:

Entidad*	NºESC**	RR	P
DRM	1	5,33	>0, 05
VHS	2	3,6	"
VHZ	1	1,5	"
ICMV	2	3,6	"
RIP	4	1,4	"

\*Entidad: DRM=dermatomicosis, VHS=infección por virus herpes simplex,VHZ= infección por virus herpes zoster, ICMV= infección por citomegalovirus, RIP= muerte.

\*\* nº de enfermos de esofagitis candidiásica que presentan en su evolución las diversas entidades clínicas referidas.

### 3.3- VAGINITIS CANDIDIÁSICA

#### 3.3.1- DESCRIPCIÓN EPIDEMIOLÓGICA DE LA MUESTRA CON CANDIDOSIS VAGINAL

#### 3.3.2- DESCRIPCIÓN CLÍNICO-MICOLÓGICA DE LOS CASOS DE CANDIDOSIS VAGINAL

#### 3.3.3- RELACIÓN ENTRE DIFERENTES PARÁMETROS ANÁLITICOS Y LA PRESENCIA DE CANDIDOSIS VAGINAL

#### 3.3.1- DESCRIPCIÓN EPIDEMIOLÓGICA DE LA MUESTRA CON CANDIDOSIS VAGINAL

En nuestro proyecto, 6 mujeres presentaron vaginitis candidiásica, todas seropositivas para el Virus de Inmunodeficiencia Humana tipo 1 (22,22% de dicho grupo) (NS) (figura 4.8).

La media de edad era de 25,9 años, rango 22 a 28, desviación estándar 0,71; cinco eran adictas a drogas por vía parenteral (83,33%) y 1 heterosexual (16,67%). En cuanto a su distribución por grupos del CDC (72): el 66,66% (4/6) eran del IV ( dos cumplían criterios de SIDA, lo que suponía el 40% de nuestra población femenina con dicho síndrome) y 33,34% (2/6) del II; no existiendo en nuestra muestra asociación significativa entre la micosis y las variables referidas anteriormente (edad, sexo, factor de riesgo y grupo del CDC) (72) (figura 4.7).

#### 3.3.2- DESCRIPCIÓN CLÍNICO-MICOLÓGICA DE LOS CASOS DE CANDIDOSIS VAGINAL

El diagnóstico se sospechó por la clínica (figura 4.14) y se confirmó con el examen directo positivo y cultivo masivo, siendo las especies responsables: *C. albicans* (3) y *C. glabrata* (3). En el 83,33% de los casos (5 de 6) correspondían a vaginitis agudas, mientras que en el 16,67% (1 de 6) se trataba de vaginitis recurrente (más de 3 episodios anuales).

El 50% de las pacientes con vaginitis, referían seguir tratamiento con zidovudina a dosis 500-600 mgr/d. Sin embargo a parte de la vaginitis, estas pacientes presentaban otras patologías:

**Candidosis oral**, en el 66,66% de los casos, siendo en 3 de las 4, la misma especie levaduriforme el agente infectante ( dos *C. albicans* y una *C. glabrata*); excepto una todas seguían tratamiento con antivirales (azt 500-600 mgr/día). En las dos enfermas con Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida, las patologías defensoras fueron: neumonía por *P. carinii* más esofagitis candidiásica en una, y tuberculosis diseminada y criptococosis meníngea en la otra. No obstante no existía ninguna asociación estadísticamente significativa entre dichos cuadros clínicos.

### 3.3.3- RELACIÓN ENTRE DIFERENTES PARÁMETROS ANÁLITICOS Y LA PRESENCIA DE CANDIDOSIS VAGINAL (Tablas 4.17 y 4.18)

3.3.3.1- La media de  $CD_4$  resultó ser de  $552,5/mm^3$ , límites de 51 a 1008, desviación estándar 25,81. Su distribución fue de: 1 menor de 200, 2 entre 200 a 500 y 3 mayor de 500 (figura 4.10).

3.3.3.2- En cuanto a la razón  $CD_4/CD_8$  la media fue de 0,55 (0,05 a 0,91) (desviación estándar de 0,08); globalizando resultados solamente en 2 casos fue dicho cociente inferior o igual a 0,5.

3.3.3.3- Los monocitos en la totalidad de las pacientes eran inferior o igual a  $600/mm^3$ , con una media de  $527,7/mm^3$  (200-600), desviación estándar 16,33.

3.3.3.4- La Ig G tenía una media de 1973,3 mgr% (rango 1330-2570) (desviación estándar de 50,89); la Ig A de 378,8 mgr% (rango de 194 a 684) (desviación estándar de 13,31) y la Ig M de 328,6 mgr% (rango de 213 a 522) (desviación estándar de 12,99).

3.3.3.5- La b2 microglubulina sérica se determinó en 5 de los 6 casos y solamente una enferma superó el nivel de 3,5 mgr/L (figura 4.11); la media resultante fue de 3,13 mgr/L (desviación estándar 0,03), rango de 1,3 a 5,56.

3.3.3.6- En lo que respecta a la antigenemia p24 del VIH, resultó positiva en 2 de los 6 enfermos (33,33%) (figura 4.12).

Todos estos valores analíticos, con respecto al resto de las mujeres seropositivas, no tenían relevancia estadística significativa a excepción de la media de monocitos, siendo significativamente menor en la población con vaginitis ( $P < 0,005$ ).

Tabla 4.17. Relación entre niveles medios de diferentes parámetros y la presencia de vaginitis candidiásica en 27 mujeres con infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana tipo 1

	CD4 / mm3	CD4 / CD8	Monoci	B2 micro	IgG	IgA	IgM
VVC si*	552,5 ±25,81	0,55 ±0,08	527,7 ±16,33	3,13 ±0,03	1973 ±50,89	378,8 ±13,31	328,6 ±12,99
VVC no+	638 ±26,85	0,66 ±0,02	383,1 ±16,21	3,01 ±0,11	1849 ±48,39	249,02 ±10,41	256,68 ±11,21
P	>0,05	>0,05	<0,005	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

\*n= 6 mujeres con vaginitis, excepto en B2 (5)  
+ n= 21 mujeres sin vaginitis.

Tabla 4.18. Relación entre parámetros y la presencia de vaginitis candidiásica en 27 mujeres seropositivas para el VIH.

	CD4 ≤ 500	CD4/CD8 ≤ 0,5	Mono ≤ 600	B2 micro > 3,5	Atg p24+
VVC si*	3 (50%)	2 (33%)	6 (100%)	1 (20%)	2 (33%)
VVC no**	9 (42%)	10 (47%)	20 (95%)	7 (33%)	3 (14%)
P ( $X^2$ )	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

\*n= 6 mujeres con vaginitis, excepto en B2 (5)  
\*\* n= 21 mujeres sin vaginitis.

### 3.4- BALANITIS CANDIDIÁSICA

3.4.1- DESCRIPCIÓN EPIDEMIOLOGICA DE LA MUESTRA CON BALANITIS CANDIDIÁSICA

3.4.2- DESCRIPCIÓN CLÍNICO-MICOLÓGICA DE LOS CASOS DE BALANITIS CANDIDIÁSICA CON INFECCIÓN VIH

3.4.3- RELACIÓN ENTRE DIFERENTES PARÁMETROS ANÁLITICOS Y LA PRESENCIA DE BALANITIS CANDIDIÁSICA EN SEROPOSITIVOS PARA EL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA Tipo 1

3.4.1- DESCRIPCIÓN EPIDEMIOLOGICA DE LA MUESTRA CON BALANITIS CANDIDIÁSICA

De la totalidad de la muestra masculina incluida en el estudio, solamente 3 varones habian presentado o presentaban durante el mismo balanitis candidiásica (figura 4.15) ; uno era seronegativo para el Virus de Inmunodeficiencia Humana y dos eran seropositivos, no existiendo diferencia significativa entre ambos grupos ( $P>0,05$ ) (figura 4.8).

Los individuos con "Infección VIH" pertenecían a los siguientes factores de riesgo: uno usuario de drogas por vía parenteral y el otro heterosexual; no obstante, ambos eran del grupo IV y "casos sida", lo que equivale al 4% y 6,17% de los varones de la muestra respectivamente (figura 4.7). Su edad media fue de 34,5 años (rango 31 a 35), (desviación estándar de 0,78).

### 3.4.2- DESCRIPCIÓN CLÍNICO-MICOLÓGICA DE LOS CASOS DE BALANITIS CANDIDIÁSICA CON INFECCIÓN VIH

En ambos casos los pacientes estaban sometidos a tratamiento de mantenimiento con zidovudina (400-600 mgr/día), sulfamidas, y ketoconazol; sin embargo, presentaban asociadas a la balanitis: neumonía por *P. carinii* (2), retinitis por *Citomegalovirus* (1), tuberculosis ganglionar (1) y micosis(2): candidosis oral (2), esofagitis candidiásica (1), micosis inguinal por *C. albicans* (1) y candidemia por *C. albicans* (1), no reflejando por el escaso tamaño de la muestra ninguna relevancia estadística significativa.

### 3.4.3- RELACIÓN ENTRE DIFERENTES PARÁMETROS ANÁLITICOS Y LA PRESENCIA DE BALANITIS CANDIDIÁSICA EN SEROPOSITIVOS PARA EL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA Tipo 1 (tabla 4.19 y figuras 4.10, 4.11 y 4.12)

Los valores medios desde el punto de vista inmunológico fueron: 95,75/mm<sup>3</sup> de CD<sub>4</sub> (27-164,5) (desviación estándar de 38,43); 0,43 de relación CD<sub>4</sub>/CD<sub>8</sub> (0,40-0,46) (desviación estándar 0,06); 500/mm<sup>3</sup> de monocitos; 2500 mgr% de Ig G (desviación estándar 68,30) (1760-3240); 293,5 mgr% de Ig A (desviación estándar 16,21) (275-312) y 482 mgr% de Ig M (desviación estándar 28,39) (196-768). Siendo, en comparación con los varones seropositivos sin balanitis, la media de la muestra con micosis significativamente inferior los CD4 (P<0,001) y significativamente superiores la IgG (P<0,05) y la IgM (P<0,01) (Ver tabla 4.19).

La antigenemia p24 fue positiva en uno de ellos y la media de B2 resultó ser de 4,55 mgr/L (3,9-5,20), no obstante en lo que respecta a ambas variables no podemos establecer una asociación debido al pequeño tamaño de la muestra.

Tabla 4.19. Relación entre niveles medios de diferentes parámetros y la presencia de balanitis candidiásica en 79 individuos con infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana tipo 1

X	CD4/mm <sup>3</sup>	CD4/CD8	Monoci.	IgG	IgA	IgM
BC si*	95,75 ±38,43	0,43 ±0,06	500 ±19,2	2500 ±68,3	293,5 ±16,21	482 ±28,39
BC no**	454,01 ±16,8	0,45 ±0,02	474,32 ±20,21	2034 ±56,21	270,15 ±10,8	237,6 ±11,38
P	<0,001	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05	<0,01

\*n= 2 varones con balanitis.  
\*\*n= 77 varones sin balanitis.

### 3.5- DERMATOMICOSIS

#### 3.5.1- DESCRIPCIÓN EPIDEMIOLÓGICA DE LA MUESTRA CON DERMATOMICOSIS

#### 3.5.2- DESCRIPCIÓN CLÍNICO-MICOLÓGICA DE LOS CASOS DE DERMATOMICOSIS CON INFECCIÓN VIH

#### 3.5.3- RELACIÓN ENTRE DIFERENTES PARÁMETROS ANÁLITICOS Y LA PRESENCIA DE DERMATOMICOSIS EN SEROPOSITIVOS PARA EL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA Tipo 1

#### 3.5.4- VALOR DE DISTINTOS PARÁMETROS BASALES EN EL DESARROLLO POSTERIOR DE DERMATOMICOSIS

#### 3.5.1- DESCRIPCIÓN EPIDEMIOLÓGICA DE LA MUESTRA CON DERMATOMICOSIS

Se registraron 8 casos de dermatomicosis: uno en el grupo seronegativo para el Virus de Inmunodeficiencia Humana tipo 1 y 7 en los individuos seropositivos (NS) (figura 4.8).

El único caso en el grupo control consistió en una tifa inguinal por *E. floccosum* en un varón de 32 años usuario de drogas por vía parenteral; mientras que en el grupo VIH

positivo en un total de 7 de 106 (6,60%) aparecieron lesiones diagnosticadas de dermatomicosis al menos en una ocasión. Se trataban de 7 varones; cuatro ADVP (57,14%), 2 homo/bisexuales (28,58%) y 1 heterosexual (14,28%); con una edad media de 30,6 años, rango 27 a 32, (desviación estándar 0,82) . Según estos resultados no existía diferencia significativa, con respecto a las variables: edad, sexo y grupo de riesgo, con el resto de la población seropositiva.

Todos pertenecían al grupo IV del CDC (72) (12,96%) y, excepto uno, cumplían criterios de SIDA (73), (el 17,14% de los pacientes con dicho síndrome de la muestra), cabe destacar la asociación significativa entre la dermatomicosis y el grupo IV ( $P < 0,005$ ) y el síndrome de inmunodeficiencia adquirida ( $P < 0,001$ ) (figura 4.7).

### 3.5.2- DESCRIPCIÓN CLÍNICO-MICOLÓGICA DE LOS CASOS DE DERMATOMICOSIS CON INFECCIÓN VIH

Todos los casos se sospecharon por la clínica y fueron confirmados por el laboratorio: examen directo (levaduras o micelios, según el caso) y cultivo positivos.

Su distribución fue la siguiente:

**Onicomycosis** (2), una por *T. beigelli* y otra de etiología mixta: *T. rubrum* + *C. albicans* ( en paciente con micosis inguinal por *C. albicans*).

**Micosis facial** (1) por *R. rubra*.

**Micosis inguinal** (3) uno por *T. beigelli* (piedra blanca genital) (figura 4.16) y dos debidos a *C. albicans* .

**Tiña corporis** por *E. floccosum* (2) (figura 4.17)

Es de resaltar que todos los pacientes con dermatomicosis, excepto el caso de micosis facial, referían seguir tratamiento de mantenimiento con zidovudina ( dosis desde 500 a 750 mgr/día) ( $P < 0,05$ ) y presentaban asociados diversos cuadros clínicos (tabla 4.20), de ellos el único con incidencia significativa fue la candidosis orofaríngea ( $P < 0,05$ ). Además,

aunque la incidencia de dermatomicosis no era significativamente diferente entre la población con y sin infección VIH, llamó la atención la extensión de las lesiones y la tendencia a recurrir, así uno de los dos pacientes con tiña corporis por *E. floccosum*, presentaba afectación de todo el tronco anteroposteriormente, zona inguinal y piernas, mientras el otro aunque se limitaba al torax recurrió pese a tratamiento con griseofulvina.

Tabla 4.20. Enfermedades asociadas a los pacientes con dermatomicosis

Entidad*	nº enfmos	% de DRM	Significación	(X <sup>2</sup> ) P
COF	6	85,71	SI	<0,05
ESC	2	28,57	NO	>0,05
BC	1	14,28	NO	>0,05
SK	2	28,57	NO	>0,05
LMP	1	14,28	NO	>0,05
TB	1	14,28	NO	>0,05
TOX	1	14,28	NO	>0,05
PNC	1	14,28	NO	>0,05

\*Entidad: COF=candidosis orofaríngea; ESC=esofagitis candidiásica; BC=balanitis candidiásica; SK=sarcoma de kaposi; LMP=leucoencefalopatía multifocal progresiva; TB=tuberculosis; TOX=toxoplasmosis cerebral; PNC=neumonía por *P. carinii*.

### 3.5.3- RELACIÓN ENTRE DIFERENTES PARÁMETROS ANÁLITICOS Y LA PRESENCIA DE DERMATOMICOSIS EN SEROPOSITIVOS PARA EL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA Tipo 1 (Tablas 4.21 y 4.22)

3.5.3.1-La media de CD<sub>4</sub> hallada fue de 206,2/mm<sup>3</sup>, rango de 27 a 202, desviación estándar 15,91, siendo significativamente inferior a la del resto de la población seropositiva (P<0,005); de ellos cuatro con cifras inferiores a 200, 2 entre 200 a 500 y 1 mayor de 500 (figura 4.10).

3.5.3.2-En cuanto a la razón CD<sub>4</sub>/CD<sub>8</sub> la media fue de 0,23 (0,1 a 0,49) desviación estándar 0,02, que por comparación de medias resultó ser significativamente menor que: la media de la muestra sin dermatomicosis (P<0,0001).

Globalizando resultados su distribución fue: 3 menores de 0,1 y 4 entre 0,1 y 0,5 ; reflejando, en la muestra estudiada, una asociación significativa entre la dermatomicosis y valores inferiores o iguales a 0,5 ( $P < 0,05$ ) a expensas de valores inferiores a 0,1 ( $P < 0,0001$ ).

3.5.3.3- La media de los monocitos fue de  $465,70/\text{mm}^3$  (260-1100), (desviación estándar 15,61), resultando en 6 individuos inferior o igual a 600. No obstante no resultó significativa.

3.5.3.4- La Ig G tenía una media de 2413,3 mgr% (rango 1760-3110) (desviación estándar de 49,48); la Ig A de 367 mgr% (rango de 91 a 621) (desviación estándar de 18,16) y la Ig M de 428,50 mgr% (rango de 191 a 1210) (desviación estándar de 16,18), siendo dichas medias significativamente superiores: la IgG, IgM ( $P < 0,01$ , respectivamente) y la IgA ( $P < 0,05$ ) en la dermatomicosis.

3.5.3.5-La b2 microglubulina sérica se determinó en 4 de los 7 casos, la media resultante fue de 3,97 mgr/L (desviación estándar 0,03), límites de 3 a 5 . En 3 de los 4 casos su nivel era mayor de 3,5 mgr/L (figura 4.11). En cuanto a dicha variable no se observó ninguna asociación significativa.

3.5.3.6- En lo que respecta a la antigenemia p24 del VIH, resultó positiva en 2 de los 7 enfermos (28,57%) ( $P > 0,05$ ) (figura 4.12).

Tabla 4.21. Relación entre niveles medios de diferentes parámetros y la presencia de dermatomicosis en 106 individuos con infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana tipo 1.

X***	CD4/ mm3	CD4/ CD8	Monoci	B2 micro	IgG	IgA	IgM
DRM si*	206,2 ±15,91	0,23 ±0,02	465,7 ±15,61	3,97 ±0,03	2413,3 ±49,48	367 ±18,16	428,5 ±16,18
DRM no**	493,69 ±20,85	0,51 ±0,03	447,93 ± 18,19	3,6 ± 0,09	1989,3 ± 49,42	259,86 ± 12,30	246,3 ± 9,83
	<0,005	<0,001	>0,05	>0,05	<0,01	<0,05	<0,01

\*Corresponde a 7 individuos seropositivos con dermatomicosis, excepto en B2 micro (4).  
 \*\* Son 99 individuos seropositivos sin dermatomicosis, excepto en B2 micro (86) y monocitos (98).  
 \*\*\* Valores medios.

Tabla 4.22. Relación entre diferentes parámetros y la presencia de dermatomicosis en 106 individuos seropositivos para el Virus de Inmunodeficiencia Humana tipo 1

	CD4 ≤ 500	CD4/CD8 ≤ 0,5	Monocito ≤600	B2micro > 3,5	Atg p24+
DRM si*	6 (85,71%)	7 (100%)	6 (85,71%)	3 (75%)	2 (28,57%)
DRM no**	58 (58,58%)	56 (56,56%)	79 (80,06%)	42 (48,83%)	23 (23,23%)
X <sup>2</sup>	P>0,05	P<0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05

\*corresponde a 7 individuos seropositivos con dermatomicosis, excepto en B" (4).  
 \*\* corresponde a 99 individuos seropositivos sin dermatomicosis, excepto en B2 (86) y monocitos (98).

### 3.5.4- VALOR DE DISTINTOS PARÁMETROS BASALES EN EL DESARROLLO POSTERIOR DE DERMATOMICOSIS

Analizando diversas variables basales como: valor predictivo preenfermedad y el riesgo relativo, en el desarrollo subsiguiente de dermatomicosis; el resultado más relevante, en la

muestra del doctorando, fue la presencia previa de candidosis oral: VPP 19,23%, VPN 100%; siendo el riesgo de desarrollar dermatomicosis en dicha población 100 veces mayor que en los casos sin candidosis oral, con un intervalo medio de tiempo de 14,03 meses (desviación estándar 4,96)( $P < 0,005$ ).

### **3.6- MICOSIS PROFUNDA**

#### **3.6.1- DESCRIPCIÓN EPIDEMIOLOGICA DE LA MUESTRA CON MICOSIS PROFUNDA**

#### **3.6.2- DESCRIPCIÓN CLÍNICO-MICOLÓGICA DE LOS CASOS DE MICOSIS PROFUNDA CON INFECCIÓN VIH**

#### **3.6.3- RELACIÓN ENTRE DIFERENTES PARÁMETROS ANÁLITICOS Y LA PRESENCIA DE MICOSIS PROFUNDA EN SEROPOSITIVOS PARA EL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA Tipo 1**

#### **3.6.4- VALOR DE DISTINTOS PARÁMETROS BASALES EN EL DESARROLLO POSTERIOR DE MICOSIS PROFUNDA**

#### **3.6.1- DESCRIPCIÓN EPIDEMIOLOGICA DE LA MUESTRA CON MICOSIS PROFUNDA**

La incidencia de enfermedad micótica profunda en nuestra serie de 106 enfermos VIH seropositivos, durante el estudio prospectivo, fue de 3 casos (2,83%); no presentando ninguna el grupo seronegativo ( $P > 0,05$ ) (figura 4.8). Todos pertenecían, previamente al diagnóstico de dicha micosis, al grupo IV (5,55% de dicho grupo) y eran "casos sida" (8,57%) (figura 4.7), siendo el término definitorio del mismo: tuberculosis diseminada, tuberculosis ganglionar y neumonía por citomegalovirus, con unos intervalos medios de tiempo desde el sida a la micosis profunda de : 22,07 meses, 26,63 y 17,30, respectivamente.

Se trataban de 2 mujeres y 1 varón, con una edad media de 27,33 (límites de 20-32,

desviación estándar 0,71) y cuya distribución por factores de riesgo era: dos adictas a drogas por vía parenteral y un heterosexual. Dichos resultados, no reflejaban ninguna significación en comparación con el resto de la población seropositiva.

### 3.6.2- DESCRIPCIÓN CLÍNICO-MICOLÓGICA DE LOS CASOS DE MICOSIS PRODUNDA CON INFECCIÓN VIH

Todos ellos referían seguir tratamiento, desde hacía algo más de 2 años, con zidovudina (400-500 mgr/día) y ketoconazol: de forma periódica para la esofagitis (1) y ocasional para el candidosis oral (2).

Las micosis profunda consistieron en:

2 casos de criptococosis: diseminada (1) y meníngea (1). El diagnóstico se sospechó en ambos casos por la clínica; y se confirmaron por: hemocultivos positivos de repetición sin focalidad neurológica ni detección del antígeno ni aislamiento de la levadura en LCR (en la primera), y cultivos y antígeno capsular positivos en sangre y LCR (en la segunda).

1 caso de fungemia por *C. albicans* en el que sobre una sospecha clínica se confirmó por hemocultivos de repetición dentro de las 72 horas, en un número de 3.

De forma asociada a las micosis profundas presentaron diversos cuadros clínicos (tabla 4.23), siendo las más significativas la balanitis candidiásica y la infección por citomegalovirus.

Tabla 4.23. Enfermedades asociadas a los pacientes con micosis profunda (MIP)\*\*

Entidad*	nº enfmos	% de mis	Significación	(X <sup>2</sup> ) P
COF	3	100%	NO	>0,05
ESC	1	33,33%	NO	>0,05
VC	1	50%	NO	>0,05
BC	1	100%	SI	<0,05***
PNC	1	33,33%	NO	>0,05
ICMV	2	66,66%	SI	<0,05***
TB	2	66,66%	NO	>0,05
LMP	1	33,33%	NO	>0,05

\*Entidad: COF=candidosis orofaríngea; ESC=esofagitis candidiásica; VC=vaginitis candidiásica; BC=balanitis candidiásica; PNC=neumonía por *P.carinii*; ICMV=infección por *citomegalovirus*; TB=tuberculosis; LMP=leucoencefalopatía multifocal progresiva.

\*\*Corresponde a 3 pacientes VIH positivos: dos mujeres y un varón.

\*\*\*Probabilidad exacta de Fisher.

### 3.6.3- RELACIÓN ENTRE DIFERENTES PARÁMETROS ANÁLITICOS Y LA PRESENCIA DE MICOSIS PROFUNDA EN SEROPOSITIVOS PARA EL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA Tipo 1 (4.24 y 4.25)

3.6.3.1- La media de CD<sub>4</sub> hallada fue de 166/mm<sup>3</sup>, rango de 36 a 320, desviación estándar 10,81. De ellos, en un total de 3 pacientes, su valor era inferior o igual a 500/mm<sup>3</sup> (figura 4.10).

3.6.3.2- En cuanto a la razón CD<sub>4</sub>/CD<sub>8</sub> todos presentaban valores inferior a 0,5 y su media fue de 0,22 (0,02 a 0,33) desviación estándar 0,01.

3.6.3.3- Los monocitos, solo se determinaron en los casos de cryptococosis, siendo en ambos inferior a 600/mm<sup>3</sup> y su media de 150/mm<sup>3</sup> (100-200), desviación estándar 10,93.

3.6.3.4- La Ig G tenía una media de 1950,66 mgr% (rango 562-3240) (desviación estándar de 50,2), la Ig A de 377,66 mgr% (rango de 137 - 689) (desviación estándar de 14,31) y la Ig M de 368,66 mgr% (rango de 97 a 768) (desviación estándar de 14,29).

3.6.3.5- La b2 microglobulina sérica se determinó en todos los casos, la media resultó ser de 5,43 mgr/L (desviación estándar 0,03), rango de 3,9 a 7,2 ; siendo en todos ellos superior a 3,5 mgr/L (figura 4.11).

3.6.3.6- En lo que respecta a la antigenemia p24 del VIH, resultó positiva en 2 de los 3 enfermos (66,66%) (figura 4.12).

Por estudio comparativo con la población seropositiva sin micosis profunda, las medias resultaron ser en la población con micosis significativamente:

superiores: la IgM ( $P<0,01$ ) y la IgA y B2 microglobulina ( $P<0,05$ );

inferiores: la razón CD4/CD8 ( $P<0,05$ ) y los CD4 y monocitos ( $P<0,01$ ).

Tabla 4.24. Relación entre niveles medios de diferentes parámetros y la presencia de micosis profunda en 106 individuos con infección VIH tipo 1

X***	CD4/ mm3	CD4/ CD8	Monoc	B2 micro	IgG	IgA	IgM
MIP si*	166 ±10,81	0,22 ±0,01	150 ±10,93	5,43 ±0,03	1950,6 ±50,2	377,6 ±14,31	368,6 ±14,3
MIP no**	490,6 ±20,1	0,51 ±0,02	463,7 ±20,81	3,56 ±0,02	2018,6 ±47,3	262,5 ±12,1	246,1 ±11,3
	<b>P&lt;0,01</b>	<b>P&lt;0,05</b>	<b>P&lt;0,01</b>	<b>P&lt;0,05</b>	<b>P&gt;0,05</b>	<b>P&lt;0,05</b>	<b>P&lt;0,01</b>

\*corresponde a 3 individuos con micosis profunda, excepto en monocitos (2).

\*\*corresponde a 103 individuos con micosis profunda, excepto para B2 microglobulina (87).

Tabla 4.25. Relación entre diferentes parámetros y la existencia de micosis profunda en 106 individuos seropositivos para el Virus de Inmunodeficiencia Humana I					
	CD4 <=500	CD4/CD8<=0,5	Monoc <=600	B2 micro > 3,5	Atgp24 +
MIP si*	3 (100%)	3 (100%)	2 (100%)	3 (100%)	2 (66,66%)
MIP no**	61 (59,22%)	60 (58,25%)	83 (80,58%)	42 (48,27%)	25 (24,27%)
X <sup>2</sup>	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05
*corresponde a 3 individuos con micosis profunda, excepto en monocitos (2)					
**corresponde a 103 individuos sin micosis profunda, excepto en b2 microglobulina (87).					

#### 3.6.4- VALOR DE DISTINTOS PARÁMETROS BASALES EN EL DESARROLLO POSTERIOR DE MICOSIS PROFUNDA

Analizando distintas variables en el momento basal del estudio como valor predictivo preenfermedad y el riesgo relativo en el desarrollo ulterior de micosis profunda (tabla 4.26), los resultados significativos fueron:

- presencia de candidosis orofaríngea: VPP 11,53%, VPN 100%, siendo el riesgo en dicha población a desarrollar micosis profunda 100 veces mayor que en la población sin candidosis oral ( $P<0,05$ ) durante un intervalo medio de tiempo 22 meses ( $ds=1,56$ )
- balanitis candidiásica; VPP 50% y VPN 100%, con un riesgo también en los que se producía dicha micosis mucosa 100 veces mayor a desarrollar micosis profunda durante un intervalo de 13,20 meses de media ( $P<0,05$ ).

Tabla 4.26. Relación entre parámetros basales y el desarrollo ulterior de micosis profunda (MIP)		
Factores de Riesgo (F.R)	Nº enfmos con FR+	Nºenfmos con FR+ que desarrollan micosis profunda (%)* (R.R.)
CD4<=400	30	3 (10%)(>100)
CD4/CD8 <= 0,5	30	2 (6,6%) (3,3)
B2 micro>3,5	33	3 (9,09%)(>100)
Atg p24+	17	2 (11,16%)(7,3)
MIC CU/MU	27	3 (11,11%)(>100)
COF	26	3(11,5%)(>100)**
VC	2	1 (50%)(8,3)
BC	2	1 (50%)(>100)**
ESC	6	1 (16,6%)(3,3)

\*Valor predictivo preenfermedad positivo.  
(R.R) riesgo relativo  
\*\* probabilidad exacta de Fisher <0,05.  
MIC CU/MU: micosis cutaneo/mucosa; COF candidosis orofaríngea, VC vaginitis candidiásica, BC balanitis candidiásica, ESC esofagitis candidiásica.

#### 4.1.- COLONIZACIÓN CUTANEOMUCOSA POR LEVADURAS

Durante el estudio prospectivo en la casi totalidad de los pacientes con infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana tipo 1, 95 de 106 (89,62%), se aislaron levaduras en sus estudios superficiales en una o en varias ocasiones; mientras que solamente el 50% de los seronegativos (15/30) presentaban dicha colonización ( $P<0,0001$ ) (figura 4.4).

#### CULTIVOS SUPERFICIALES SIN SIGNIFICADO CLÍNICO

En los 106 individuos seropositivos se llevó a cabo, durante las 221 citaciones, un rastreo superficial para el estudio de colonización cutaneomucosa; lo que equivalía a 54 vaginales y 221: orofaríngeos, rectales, orinas, nasales izquierdos y derechos, cabezas, axilas y pubis. Sin embargo muestras positivas indicativas de colonización, solamente se obtuvieron en 84 individuos durante 131 citaciones distintas con un total de 219: 58 orofaríngeos, 51

rectales, 37 cabezas, 35 pubis, 27 orinas, 10 axilas y 1 vaginal. Sin embargo en la población seronegativa solamente se obtuvieron 30 muestras de cada localización, excepto en vagina (11); siendo 26 las muestras positivas (7 orofaríngeos, 7 rectales, 4 cueros cabelludos, 4 axilas, 3 púbis y 1 vaginal).

Las especies de levaduras aisladas se encuentran recogidas en la tabla 4.27. En la cohorte expuesta la especie *C. albicans* (52,74%) fue la más frecuentemente aislada, siguiéndole en frecuencia *R. rubra* (14,76%) *C. parapsilosis* (10,97%) y *T. beigellii* (6,75%). Estas cuatro especies representaban el 75% de los organismos colonizantes recogidos en dicha población. *C. albicans* fue con diferencia la levadura más frecuentemente aislada en faringe, recto, orina y vagina; mientras que en el cuero cabelludo y axila lo fueron *R. rubra* y *C. parapsilosis*. Mención especial a la zona púbica en la que, con escasa diferencia, fueron las más aisladas: *C. albicans*, *T. beigellii* y *R. rubra*. Ningún aislamiento de *Cryptococcus spp* se produjo en ninguno de los cultivos de superficie durante el estudio.

En la cohorte no expuesta también la especie más prevalente fue *C. albicans* (34,61%) siendo seguida por *R. rubra* (23,07%) y *C. parapsilosis* (15,38%), con una predilección de la primera por zonas mucosas (faringe) y de las últimas por zonas cutáneas (cabeza, axila y pubis).

Tabla 4.27. Número y especies de levaduras de la colonización cutáneo-mucosa en 84 individuos VIH+ y 15 VIH-

Organismo*	Nº de aislamientos(% de aislamientos)			Nº de aislamientos por focalidad VIH+ / VIH-**						
	VIH+	VIH-	P	F	R	O	V	C	A	P
<i>C. albicans</i>	125 (52,74%)	9 (34,61%)	<0,05	56/6	34/1	18/0	1/1	5/1	2/0	9/0
<i>R. rubra</i>	35 (14,76%)	6 (23,07%)	0,13	0/0	2/0	0/0	0/0	21/3	5/1	7/1
<i>C. parapsilosis</i>	26 (10,97%)	4 (15,38%)	0,25	0/1	2/0	2/0	0/0	14/1	3/2	5/0
<i>T. beigelii</i>	16 ( 6,75%)	2 (7,69%)	0,42	0/0	4/2	3/0	0/0	1/0	0/0	8/0
<i>C. glabrata</i>	15 ( 6,32%)	0 (0%)	0,09	0/0	7/0	4/0	0/0	0/0	0/0	4/0
<i>C. krusei</i>	5 ( 2,10%)	0 (0%)	0,22	1/0	2/0	1/0	0/0	1/0	0/0	0/0
<i>C. guilliermondii</i>	4 ( 1,68%)	0 (0%)	0,25	0/0	1/0	1/0	0/0	1/0	0/0	1/0
<i>C. tropicalis</i>	3 ( 1,26%)	0 (0%)	0,28	1/0	1/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/0
<i>C. stellatoidea</i>	1 ( 0,42%)	0 (0%)	0,37	1/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
<i>T. candida</i>	1 ( 0,42%)	0 (0%)	0,37	0/0	1/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
<i>R. glutinis</i>	1 ( 0,42%)	0 (0%)	0,37	0/0	0/0	0/0	0/0	1/0	0/0	0/0
<i>T. penicillatum</i>	1 ( 0,42%)	1 (3,84%)	< 0,05	0/0	0/0	0/0	0/0	1/0	0/0	0/1
<i>T. capitatum</i>	1 ( 0,42%)	0 (0%)	0,37	0/0	0/0	0/0	0/0	1/0	0/0	0/0
<i>P. wickerhamii</i>	1 ( 0,42%)	0 (0%)	0,37	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/0
<i>Trichoderma spp</i>	1 ( 0,42%)	0 (0%)	0,37	0/0	0/0	0/0	0/0	1/0	0/0	0/0
<i>S. cerevisiae</i>	1 ( 0,42%)	0 (0%)	0,37	0/0	1/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
<i>H. anomala</i>	0 (0%)	3 (11,53%)	< 0,0001	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/1	0/1
<i>G. candidum</i>	0 (0%)	1 (3,84%)	< 0,005	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0

237 aislamientos

26 aislamientos

\* Organismos: especies de levaduras

\*\*Focalidad F, faringe; R, recto; O, orina; V, vaginal; C, cuero cabelludo; A, axila y P, pubis

## DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN SEGÚN COLONIZACIÓN CUTANEOMUCOSA

Colonización fue definida como al menos un cultivo positivo con examen directo negativo y ausencia de signos y/o síntomas clínicos. La totalidad de la muestra la dividiremos en dos grupos para simplificar su exposición:

### 4.1.1- INDIVIDUOS SIN COLONIZACIÓN CUTANEOMUCOSA (ESTÉRILES)

### 4.1.2- INDIVIDUOS CON AISLAMIENTOS CUTANEOMUCOSOS POSITIVOS

### 4.1.1- INDIVIDUOS SIN COLONIZACIÓN CUTANEOMUCOSA (ESTÉRILES)

De la totalidad de la muestra, 26 se vieron libres de colonización cutaneomucosa durante el estudio: 15 pertenecían al grupo control (50%) mientras que 11 presentaban infección VIH (10,38%) ( $P < 0,0001$ ) (figura 4.4).

#### 4.1.1.1- Epidemiología.

Dentro de la población seronegativa: 10 eran varones (66,67%) y 5 mujeres (33,33%); 10 heterosexuales (66,67%), 3 usuarios de drogas por vía parenteral (20%) y 2 homosexuales (13,33%); con una edad media de 34,5 años (21-41, ds= de 1,56).

Mientras que la población estéril seropositiva para el VIH, tenían una edad media de 27,42 años (rango 19 a 37, desviación estándar de 1,14). Se trataban de 9 varones (81,82%) y 2 mujeres (18,18%) (NS); 9 eran ADVP (81,82%), 1 advp con hábito homo/bisexual (9,9%) y 1 heterosexual (9,9%) (NS).

La distribución de estos últimos por grupos del cdc fue 6 del II, 4 del III y 1 del IV (sida); ésto reflejaba una asociación significativa ( $P < 0,005$ ) entre el grupo IV y la colonización cutáneomucosa.

Durante el período del estudio, 4 pacientes seropositivos referían tratamiento con zidovudina (NS) y ninguno con antifúngicos.

#### 4.1.1.2- Analítica (Tablas 4.28 y 4.29).

La media de  $CD_4$  hallada fue de  $691,79/mm^3$ , rango de 98 a 1512 (desviación estándar 23,12), siendo en 8 casos superior a  $500/mm^3$ .

En cuanto a la razón  $CD_4/CD_8$  la media fue de 0,69 (0,12 a 2,16) desviación estándar 0,02, siendo también en 8 casos superior a 0,5.

La media de los monocitos resultó ser de  $430,83/mm^3$  (100-800), desviación estándar 15,81, mientras que de las inmunoglobulinas fueron respectivamente: 2135 mgr% (rango 1110-4350) (desviación estándar de 60,60) para la IgG; 149,13 mgr% (rango de 11 a 308) (desviación estándar de 9,91) para la IgA y 254 mgr% (rango de 112 a 407) (desviación estándar de 11,21) para la IgM.

La b2 microglubulina sérica se determinó en 10 de los 11 casos, la media resultante fue de 3,40 mgr/L (desviación estándar 0,17), rango de 2 a 5,3, presentando 7 de ellos valores inferiores o igual a 3,5.

En lo que respecta a la antigenemia p24 del VIH, resultó negativa en 10 de los 11 pacientes (90,90%)

Cabe destacar, dentro de los resultados, por su especial significación en comparación con la muestra seropositiva sin dermatomicosis, que:

- las medias de  $CD_4$  y razón  $CD_4/CD_8$  fueron superiores ( $P<0,05$  y  $P<0,01$ , respectivamente) y la IgA fue inferior ( $P<0,05$ ).
- existiendo una asociación entre la esterilidad cutaneomucosa y valores de  $CD_4$  superiores a  $500/mm^3$  ( $P<0,05$ ) y razón  $CD_4/CD_8$  superior a 0,5 ( $P<0,05$ ).

Tabla 4.28. Relación entre valores medios y la presencia de esterilidad cutaneomucosa en 106 individuos con infección VIH

X***	CD4 / mm3	CD4 / CD8	Mono	B2 micro	IgG	IgA	IgM
EST si*	691,79 ±23,12	0,69 ±0,02	430,83 ±15,81	3,40 ±0,17	2135 ±60,60	149,13 ±9,91	254 ±11,2
EST no**	451,99 ±19,6	0,47 ±0,01	453,70 ±14,8	3,65 ±0,09	1997 ±56,8	280,96 ±12,1	250 ±11,8
	<b>P&lt;0,05</b>	<b>P&lt;0,01</b>	<b>P&gt;0,05</b>	<b>P&gt;0,05</b>	<b>P&gt;0,05</b>	<b>P&lt;0,05</b>	<b>P&gt;0,05</b>

\*11 individuos estériles, excepto en B2 (10).

\*\*95 individuos con aislamientos positivos, excepto en monocitos (94) y B2 (80).

\*\*\*Valores medios.

Tabla 4.29. Relación entre diferentes parámetros y la esterilidad cutáneomucosa en 106 individuos con infección VIH.

	CD4 > 500/mm3	CD4/CD8 > 0,5	Monocito > 600	B2 micro ≤ 3,5	Atg p24-
EST si*	8 (72,72%)	8 (72,72%)	4 (36,36%)	7 (70%)	10 (90,90%)
EST no**	34 (35,78%)	35 (36,84%)	16 (16,84%)	38 (47,5%)	69 (72,63%)
X <sup>2</sup>	<b>P&lt;0,05</b>	<b>P&lt;0,05</b>	<b>P&gt;0,05</b>	<b>P&gt;0,05</b>	<b>P&gt;0,05</b>

\* 11 individuos estériles cutaneomucosos, excepto en B2 (10).

\*\* 95 individuos con aislamientos positivos, excepto en monocitos (94) y en B2 (80).

#### 4.1.2- INDIVIDUOS CON AISLAMIENTOS CUTANEOMUCOSOS POSITIVOS

##### 4.1.2.1- Epidemiología.

De la totalidad del estudio, 110 individuos tuvieron aislamientos levaduriformes positivos: 15 eran seronegativos para el Virus de Inmunodeficiencia Humana y 95 eran seropositivos ( $P < 0,0001$ ) (figura 4.4)..

Los primeros, equivalían al 50% de su grupo y correspondía a : 6 mujeres (40%) y 9 varones (60%); 9 heterosexuales (60%), 3 usuarios de drogas por vía parenteral (20%), 2 homosexuales (13,33%) y 1 homosexual con advp. Su edad media fue de 32,66 años (límites de 20-45,  $ds = 1,58$ ).

No obstante, los 95 individuos seropositivos, si analizamos el significado clínico o colonizante de sus aislamientos positivos (tabla 4.30), observamos que:

- 11 individuos eran EXCLUSIVAMENTE SINTOMÁTICOS, todos sus aislamientos tenían significado clínico (candidosis oral y/o vaginitis y/o balanitis y/o micosis cutánea y/o esofagitis y/o criptococosis y/o candidemia) (18 citaciones); y
- 84, que tuvieron colonización durante 131 citaciones distintas, correspondían a:
  - 36 SINTOMÁTICOS Y PORTADORES, con infección y colonización (50 citas).
  - 51 PORTADORES EXCLUSIVAMENTE (81 citaciones).

En adelante nos referiremos exclusivamente a los 84 individuos seropositivos con colonización cutaneomucosa con /sin micosis asociadas. Se trataba de 60 varones (71,43%) y 24 mujeres (28,57%), con una media de edad de 27,90 años ( 18 a 48,  $ds =$  de 0,53) y en lo que respecta a su distribución por factores de riesgo de su infección VIH: 69 eran ADVP (82,14%), 8 homo/bisexuales (9,52%) y 7 heterosexuales (8,33%). No existiendo diferencia significativa en cuanto a sexo, edad y grupo de riesgo con el resto de la población seropositiva.

Tabla 4.30. Distribución de los 95 individuos con infección VIH con aislamientos levaduriformes positivos.

1) PACIENTES CON MICOSIS ASOCIADAS (SINTOMÁTICOS):

1. CANDIDOSIS ORAL
  - a. sin colonización cutaneomucosa (excepto faríngeo): 20 enfermos (27 ocasiones)
  - b. con colonización cutaneomucosa (además del faríngeo): 19 enfermos (21 citas)
2. CANDIDOSIS ORAL MAS ESOFAGITIS
  - a. sin colonización (exceptuando faríngeo): 6 enfermos (7 citas)
  - b. con colonización (además de faringe): 6 enfermos (9 citas)
3. CANDIDOSIS ORAL MAS ESOFAGITIS CON/SIN MICOSIS CUTANEA CON/SIN BALANITIS CON/SIN VAGINITIS
  - a. con colonización cutaneomucosa (además de faríngeo y/o vagina): 5 enfermos (7 citas)
4. CANDIDOSIS ORAL MÁS VAGINITIS CON/SIN CRIPTOCOCOSIS
  - a. con colonización cutaneomucosa (además de faringe y vagina): 3 enfermas (6 citas)
5. CANDIDOSIS ORAL MAS MICOSIS CUTANEA CON/SIN BALANITIS
  - a. con colonización (además de faríngeo): 4 enfermos (4 citas)
  - b. sin colonización (exceptuando faríngeo): 1 enfermo (1 cita)
6. CANDIDOSIS ORAL CON CRIPTOCOCOSIS
  - a. sin colonización (exceptuando faríngeo): 1 enferma (1 cita)
7. VAGINITIS
  - a. con colonización (excepto vaginal): 2 enfermas (2 citas)
8. MICOSIS CUTANEA
  - a. con colonización : 1 enfermo (1 cita)

2) COLONIZACIÓN EXCLUSIVAMENTE (PORTADORES ASINTOMÁTICOS): 51 enfermos durante 81 ocasiones distintas.

#### 4.1.2.2- Análisis de los resultados micológicos.

El número de pacientes colonizados está sumariado en las tablas 4.31 y 4.32, resulta especialmente significativo la asociación entre el estado de portador y la infección VIH ( $P < 0,005$ ) (figuras 4.18 y 4.19). Cabe destacar que el 61,32% de la totalidad de la muestra seropositiva estaban colonizados por *C. albicans*, mientras que por *R. rubra*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata* y *T. beigellii* solamente lo estuvieron el 22,64%, 15,09%, 8,49% y 6,60%, respectivamente. En nuestro estudio 33 de los 84 (39,28%) pacientes con infección VIH colonizados, tuvieron tendencia a persistir en un estado de portador crónico, siendo las

especies responsables: *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *R. rubra*, y *T. beigelii*, llamando la atención que en 27/33 presentaron el mismo reservorio: *R. rubra* en cuero cabelludo, *C. parapsilosis* por zonas cutáneas (sobre todo cuero cabelludo), *T. beigelii* fundamentalmente en pubis aunque también recto y orina y *C. albicans* en zonas mucosas (faringe: 15 enfermos, recto en 4, orinas 2) y de forma ocasional en pubis (2 enfermos).

No obstante en la seronegativa también existieron mayor número de portadores por *C. albicans* (23,33%), no existiendo diferencias entre los portadores por especies, a excepción de *H. anomala* y *G. candidum* en la población seronegativa ( $P < 0,0001$  y  $< 0,005$ , respectivamente).

Tabla 4.31. Colonización de 106 pacientes VIH seropositivos y 30 seronegativos, por distintas especies de levaduras

Organismo	Nº de pacientes colonizados			P	Nº pacientes VIH+ colonizados 2/3 v
	VIH+	VIH-			
Ninguno	22 (20,75%)	15 (50%)		<b>&lt;0,005</b>	33 (31,13%)
Alguna sp.	84 (79,25%)	15 (50%)			
<b>Organismo colonizante (P&gt;0,05)</b>					
<i>C. albicans</i>	65 (61,32%)	7 (23,33%)	0,16		23(21,69%)(29citas)*
<i>R. rubra</i>	24 (22,64%)	3 (10%)	0,40		3(2,83%)(4citas)****
<i>C.parapsilosis</i>	16 (15,09%)	4 (13,33%)	0,14		5(4,71%)(5citas)**
<i>C. glabrata</i>	9 (8,49%)	0 (0%)	0,12		
<i>T. beigelii</i>	7 (6,60%)	2 (6,66%)	0,18		2(1,88%)(4citas)***
<i>C. krusei</i>	4 (3,77%)	0 (0%)	0,22		
<i>C.tropicalis</i>	3 (2,83%)	0 (0%)	0,25		
<i>C.guilliermondii</i>	3 (2,83%)	0 (0%)	0,25		
<i>S. cerevisiae</i>	1 (0,94%)	0 (0%)	0,12		
<i>C. stellatoidea</i>	1 (0,94%)	0 (0%)	0,12		
<i>Trichoderma spp</i>	1 (0,94%)	0 (0%)	0,12		
<i>T. penicillatum</i>	1 (0,94%)	1 (3,33%)	0,05		
<i>T. capitatum</i>	1 (0,94%)	0 (0%)	0,12		
<i>T. candida</i>	1 (0,94%)	0 (0%)	0,12		
<i>P.wickerhamii</i>	1 (0,94%)	0 (0%)	0,12		
<i>R. glutinis</i>	1 (0,94%)	0 (0%)	0,12		
<i>H.anomala</i>	0 (0%)	2 (6,66%)	<b>&lt;0,0001</b>		
<i>G.candidum</i>	0(0%)	1 (3,33%)	<b>&lt;0,005</b>		

\*corresponden a : 11 enfermos (12 citas) siempre con el mismo sitio de colonización; 3 enfermos (3 citas) con distinto sitio de colonización y 9 enfermos (14 citas) con el mismo con/sin otro sitio distinto de colonización sobreañadido.

\*\*Corresponden a 3 enfermos (3 citas) con distinto lugar y 2 enfermos (2 citas) con el mismo foco.

\*\*\*Estos 2 enfermos siempre tuvieron la misma localización durante sus 4 citas en total.

\*\*\*\*Los 3 enfermos durante un total de 4 citas tuvieron el mismo foco, pero en uno de ellos además tuvo de forma añadida en una cita otra localización.

Tabla 4.32. Distribución de los 84 VIH+ y 15 VIH- colonizados por especies y focalidad única o múltiple

	1 LUGAR		2 LUGARES		3 LUGARES	
	VIH+	VIH-	VIH+	VIH-	VIH+	VIH-
<i>C. albicans</i>	55	5	12	2	6	0
<i>C. tropicalis</i>	3	0				
<i>C. krusei</i>	3	0	1	0		
<i>C. guilliermondii</i>	3	0				
<i>C. parapsilosis</i>	14	4	2	0	1	0
<i>C. glabrata</i>	3	0	2	0	3	0
<i>S. cerevisiae</i>	1	0				
<i>C. stellatoidea</i>	1	0				
<i>T. beigelii</i>	5	2	2	0	1	0
<i>Trichoderma spp</i>	1	0				
<i>R. rubra</i>	17	2	6	0	1	1**
<i>T. penicillatum</i>	1	1				
<i>T. capitatum</i>	1	0				
<i>T. candida</i>	1	0				
<i>P. wickerhamii</i>	1	0				
<i>R. glutinis</i>	1	0				
<i>H. anomala</i>	0	1*				
<i>G. candidum</i>	0	1*	0	1		

No existiendo diferencias significativas ni globalmente ni por especies entre ambas poblaciones, a excepción de *H. anomala*, *G. candidum* y *R. rubra* (\*  $P < 0,005$  y \*\*  $P < 0,01$ ).

#### **Análisis de la coexistencia de la misma especie como agente infectante y colonizante en la población con infección VIH:**

Es de resaltar que de los 36 individuos con infección VIH que se comportaban simultáneamente como PORTADORES SINTOMÁTICOS Y ASINTOMÁTICOS, 26 de ellos (72,22%), presentan la misma especie responsable de ambas situaciones micológicas: clínica y colonización, de modo que:

1) con una sola micosis:

- a) de los 11 enfermos con candidosis oral, 10 por *C. albicans* y 1 por *C. glabrata*.

-1 presentó colonización asociada de recto y orina de forma transitoria por *C. albicans*,

-10 colonización rectal (5 transitoriamente por *C. albicans*, 1 transitoriamente por *C. glabrata* y 4 por *C. albicans* en su única cita).

b) de las 2 vaginitis (1 por *C. albicans* y 1 por *C. glabrata*): la primera presentó colonización permanente por *C. albicans* en faringe + orina, y la segunda colonización en su única cita por *C. glabrata* en recto + orina + pubis.

2) con dos micosis:

a) de las 3 enfermas con candidosis oral + vaginitis (2 por *C. albicans* y 1 por *C. glabrata*), las primeras presentaron colonización permanente de recto + orina + pubis, y la tercera también de recto + orina + pubis transitoriamente.

b) de los 6 enfermos con candidosis oral + esofagitis por *C. albicans* presentaron colonización rectal 3 (2 de forma permanente y 1 transitoria), mientras que de orina 1 en su única cita, 1 en orina o recto de forma transitoria y 1 en orina o cuero cabelludo también de forma transitoria.

c) mención especial a dos casos en los que presentaron dos micosis de etiología diferente pero con colonizaciones coincidentes:

c1) candidosis oral por *C. albicans* + vaginitis por *C. glabrata* (1), con colonización asociada por *C. albicans* en orina + vagina y con colonización por *C. glabrata* en recto y orina,

c2) candidosis oral por *C. albicans* + **piedra blanca genital** por *T. beigellii* (1), con colonización por *C. albicans* en recto más colonización por *T. beigellii* en orina y cuero cabelludo en su única cita.

3) tres micosis (candidosis oral + micosis inguinal + balanitis por *C. albicans*): en un paciente con colonización en su única cita también por *C. albicans* en recto.

4) cuatro micosis (candidosis oral + esofagitis + onicomicosis + micosis inguinal por *C. albicans*) en un paciente con colonización de recto + orina + cuero cabelludo + axila + pubis por *C. albicans*, presentando historia de colonización púbica antes de la micosis inguinal.

Cabe destacar, que estos 26 enfermos pertenecían casi en su totalidad al grupo IV del CDC (72) (24/26), 14 de ellos con síndrome de inmunodeficiencia. Solamente hubo dos pacientes del grupo II que correspondían a dos vaginitis aisladas con buena situación inmunológica ( 864 CD4/mm<sup>3</sup> y razón CD4/CD8 de 0,75) y sin terapia asociada. Además a medida que progresaba su déficit inmunológico avanzaban el número de micosis, así:

.el conteo de CD4 fue con una sola micosis de 424,8/mm<sup>3</sup>, con dos de 289/mm<sup>3</sup> y con tres o más de 38,5/mm<sup>3</sup>.

.la razón CD4/CD8 con una sola micosis de 0,41, con dos de 0,28 y con tres o más de 0,25.

#### 4.1.2.3.- Correlación entre diversos parámetros analíticos y la presencia de colonización cutaneomucosa en población con infección VIH (tabla 4.33).

4.1.2.3.1- En la población con colonización la media de CD<sub>4</sub> hallada fue de 478,52/mm<sup>3</sup>, rango de 8 a 1410 (ds= 28,71), siendo significativamente inferior a la población estéril (P<0,05) y significativamente superior a la población con infección sin colonización (P<0,005). Además en el 42,85% de ellos superaba los 500/mm<sup>3</sup> (NS) (figura 4.20).

4.1.2.3.2- En cuanto a la razón CD<sub>4</sub>/CD<sub>8</sub> la media fue de 0,48 (0,02 a 1,67) (ds= 0,03), resultado significativamente inferior de la perteneciente a la población estéril (P<0,05) y superior de la población con infección exclusivamente (P<0,05).

4.1.2.3.3- En cuanto a los monocitos, se determinó en 83 enfermos, su media resultante fue de 453,9/mm<sup>3</sup> (ds= 23,81) (104-1100) (NS).

4.1.2.3.4- Las Ig se analizaron por separado. La Ig G tenía una media de 2033,95 mgr% (rango 562-4220) (desviación estándar de 61,15); la Ig A de 286,45 mgr% (rango de 54 a 1240) (desviación estándar de 14,39) y de IgM 252,63 mgr% (rango de 36 a 1210)(desviación estándar de 13,87). En lo que respecta a las inmunoglobulinas no existían diferencias significativas con las correspondientes a otras poblaciones a excepción de la media de IgA, siendo significativamente superior al de la población estéril ( $P < 0,05$ ).

4.1.2.3.5-La b2 microglobulina sérica se determinó en 72 de los 84 casos, la media resultante fue de 3,66 mg/L (desviación estándar 0,12), rango de 1,2 a 2,4. No existiendo diferencia significativa entre las poblaciones. Además en 34 de los 72 casos su nivel era menor de 3,5 mgr/L (NS) (figura 4.21).

4.1.2.3.6- En lo que respecta a la antigenemia p24 del VIH, resultó positiva en 21 de los 84 enfermos (25%) (NS) (figura 4.22).

Tabla 4.33. Relación de las medias de parámetros analíticos en individuos con infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana.					
X****	Coloniz. *	Micosis sin colo **		Estéril C/M***	
			P*****		P*****
CD4/mm3	478,52 ±28,71	219,94 ±13,29	<0,005	691,79 ±29,89	<0,05
CD4/CD8	0,48 ±0,03	0,32 ±0,02	<0,05	0,69 ±0,03	<0,05
Monocit.	453,9 ±23,81	455,56 ±22,86	>0,05	430,83 ±26,21	>0,05
B2 micro	3,66 ±0,12	4,38 ±0,16	>0,05	3,40 ±0,16	>0,05
IgG	2033,95 ±61,15	2125,17 ±63,91	>0,05	2135 ±60,11	>0,05
IgA	286,45 ±14,39	320,56 ±14,12	>0,05	149,13 ±10,20	<0,05
IgM	252,63 ±13,87	295,06 ±16,88	>0,05	254,75 ±9,89	>0,05

\*84 individuos con colonización cutáneomucosa con/sin micosis, excepto en monocitos (83) y B2 (72).  
 \*\*11 individuos con micosis sin colonización accesoria.  
 \*\*\*11 individuos permanentemente estériles cutáneomucosos.  
 \*\*\*\*Valores medios.  
 \*\*\*\*\*P: probabilidad, en relación con la población con colonización.

#### 4.2.- PORTADORES OROFARINGEOS LEVADURIFORMES

El grado de colonización orofaríngea por levaduras, en los 106 individuos VIH seropositivos y 30 del grupo control, se encuentra reflejado en la tabla 4.34. Sin embargo hemos de tener en cuenta que excluirémos las muestras faríngeas de los 48 pacientes con candidosis orofaríngea, durante un total de 84 citaciones, de modo que nos limitaremos en la población seropositiva a los 37 pacientes (58 citaciones) con colonización exclusivamente,

teniendo en cuenta que 3 pacientes fueron previamente portadores asintomáticos antes de desarrollar candidosis oral.

#### 4.2.1- DESCRIPCIÓN EPIDEMIOLÓGICA.

#### 4.2.2- ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS MICOLÓGICOS.

#### 4.2.3- CORRELACIÓN ENTRE DIFERENTES PARÁMETROS ANALÍTICOS Y LA PRESENCIA DE PORTADOR FARINGEO ASINTOMÁTICO EN POBLACIÓN CON INFECCIÓN POR EL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA

#### 4.2.1- DESCRIPCIÓN EPIDEMIOLÓGICA.

De la totalidad de la muestra, 44 individuos fueron portadores orofaríngeos asintomáticos de flora levaduriforme, de ellos 7 pertenecían al grupo control (23,33%) y 37 de a la población con infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (60,65%)( $P < 0,005$ ) (figura 4.19).

Los primeros; correspondían a 2 mujeres (28,57%) y 5 varones (71,43%), con una edad media de 33,4 años (24-45,  $ds =$  de 2,72 y su distribución por factores de riesgo fue: 3 heterosexuales (42,85%), 2 advp (28,57%), 1 homosexual (14,28%) y 1 advp con hábitos homosexuales (14,28%).

Sin embargo, dentro de la población con infección VIH, se trataba de 26 varones (70,27%) y 11 mujeres (29,73%) (NS); con una media de edad de 27,54 años, rango 19 a 41, ( $ds =$  de 0,65), no existiendo diferencia significativa con la población con candidosis oral ni con la estéril. En lo que respecta a su distribución por factores de riesgo de su infección VIH, 32 eran ADVP (86,48%), 3 homo/bisexuales (8,10%) y 2 heterosexuales (5,42%)(NS).

Su distribución por grupos del CDC (72) era de 24 II (64,86%), 6 III (16,21%) y 7 IV (18,93%) (NS) (figura 4.23).

#### 4.2.2- ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS MICOLÓGICOS.

Las especies responsables del estado de la colonización (Tabla 4.34) en la población seropositiva fueron: *C. albicans* (94,92%), mientras que *C. stellatoidea*, *C. tropicalis*, *C. krusei* solamente lo estuvieron en el 1,69% respectivamente; mientras que también en el grupo seronegativo fue *C. albicans* la más frecuentemente aislada (85,72%) (NS).

Tabla 4.34. Número y especies de levaduras responsables de colonización orofaríngea en 61 individuos con infección VIH y 30 grupo control

Organismo	Nº cultivos positivos (P>0,05)		
	Grupo VIH +	Grupo VIH -	P
<i>C. albicans</i>	56 (94,91%)	6 (85,72%)	0,16
<i>C. stellatoidea</i>	1 ( 1,69%)	0 ( 0%)	0,36
<i>C. tropicalis</i>	1 ( 1,69%)	0 ( 0%)	0,36
<i>C. krusei</i>	1 ( 1,69%)	0 ( 0%)	0,36
<i>C. parapsilosis</i>	0 ( 0%)	1 (14,28%)	<0,01
	59 aislamientos	7 aislamientos	

El número de pacientes colonizados está sumarizado en la tabla 4.35; el 78,30% de la totalidad de la muestra seropositiva ( 83/106) tuvieron aislamientos positivos de levaduras, 48/106 (45,28%) con clínica de candidosis orofaríngea y 37/106 (34,90%) siendo portadores asintomáticos; sin embargo hemos de tener en cuenta que 3 de estos pacientes colonizados desarrollaron posteriormente candidosis oral. Dentro de los 37 enfermos portadores asintomáticos, 11 de ellos refirieron seguir en algún momento tratamiento con zidovudina (NS) y dos antifúngicos tópicos (vaginitis y dermatitis seborreica).

En nuestro estudio 16 de los 37 (43,24%) de dichos pacientes colonizados tuvieron tendencia a persistir en un estado de portador crónico, siendo la especie responsable: *C. albicans* en el 93,75% de los casos.

A diferencia de la población control donde solamente el 23,33% presentaban colonización, siendo también la especie prevalente *C. albicans* (20%), no habiendo ningún caso con significación clínica.

Tabla 4.35. Colonización levaduriforme orofaríngea en 106 pacientes VIH positivos y 30 individuos del grupo control

Organismo	Nº de pacientes colonizados		P	Nº de VIH + colonizados 2/3
	VIH+	VIH-		
Ninguno	24 (22,64%)	23 (76,66%)		
Candidosis oral	48 (45,28%) (84)*	0 (0%)	<0,0001	
Colonización	37 (34,90%) (58)*	7 (23,34%)	<0,005	16
<b>Organismo colonizante (P&gt;0,05)**</b>				
<i>C. albicans</i>	37 (34,90)	6 (20%)	0,16	15 (14,15%)
<i>C. tropicalis</i>	1 (0,94%)	0 (0%)	0,36	
<i>C. krusei</i>	1 (0,94%)	0 (0%)	0,36	
<i>C. stellatoidea</i>	1 (0,94%)	0 (0%)	0,36	
<i>C. parapsilosis</i>	0 (0%)	1 (3,33%)	<0,01	

#### 4.2.3- CORRELACIÓN ENTRE DIFERENTES PARÁMETROS ANALÍTICOS Y LA PRESENCIA DE PORTADOR FARÍNGEO ASINTOMÁTICO EN POBLACIÓN CON INFECCIÓN POR EL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA (Tabla 4.36)

4.2.3.1.-En la población con colonización orofaríngea la media de CD<sub>4</sub> hallada fue de 567,02/mm<sup>3</sup>, rango de 21 a 1188, desviación estándar 30,21. Por comparación de medias era significativamente inferior a la de la población con faringe estéril (P<0,05) y superior a los enfermos con candidosis orofaríngea (P<0,01), mientras que no existía diferencia entre colonización transitoria o permanente. Además los linfocitos CD4 resultaron ser en 5 casos menor de 200, 11 entre 200 a 500 y 21 mayor de 500 (NS) (figura 4.20).

4.2.3.2.-En cuanto a la razón CD<sub>4</sub>/CD<sub>8</sub> la media fue de 0,55 (0,03 a 1,67) desviación estándar 0,02, resultó significativamente inferior a la de la población estéril y superior a la

población con candidosis oral ( $P < 0,05$ , respectivamente). Globalizando resultados: 1 paciente con media menor de 0,1, 17 entre 0,1 y 0,5 y 19 mayor de 0,5 (NS).

4.2.3.3- La media de los monocitos fue de  $482,81/\text{mm}^3$  (ds= de 26,26) (104-900), siendo en 9 superior a  $600/\text{mm}^3$ , pero no existía ninguna diferencia significativa con las de otras situaciones.

4.2.3.4- Las Ig se analizaron por separado. La Ig G tenía una media de 1997,41 mgr% (rango 1180-3460) (desviación estandar de 60,57); la Ig A de 239,54 mgr% (rango de 54 a 1040) (desviación estandar de 16,18) y la Ig M de 220,80 mgr% (rango de 36 a 389)(desviación estandar de 13,20). De todas estas medias la única que resultó significativamente diferente fue la IgA, siendo superior a la de la población estéril e inferior a la del candidosis oral ( $P < 0,05$ , respectivamente).

4.2.3.5- La b2 microglubulina sérica se determinó en 33 de los 37 casos, la media resultante fue de 3,27 mg/L (ds= 0,12), rango de 1,3 a 5,1, siendo dicha media significativamente inferior a la de la población con candidosis orofaríngea ( $P < 0,05$ ). Además en 19 de los 33 casos su nivel era menor o igual a 3,5 mgr/L (NS) (figura 4.21).

4.2.3.6- En lo que respecta a la antigenemia p24 del VIH, resultó negativa en 29 de los 37 enfermos (78,37%) (NS) (figura 4.22).

Tabla 4.36. Relación entre valores medios de diferentes parámetros y el estado de portador orofaríngeo asintomático en la población con infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana tipo 1.

	P. asinto*	Candidosis oral ***		Estéril farin.**	
X*****			P****		P****
CD4/mm3	567,02 ±30,21	234,68 ±11,38	<0,01	807,39 ±15,4	<0,05
CD4/CD8	0,55 ±0,02	0,31 ±0,02	<0,05	0,74 ±0,02	<0,05
Monocit.	482,81 ±26,26	416,04 ±17,81	>0,05	497,30 ±14,5	>0,05
B2 micro	3,27 ±0,12	4,43 ±0,03	<0,05	2,97 ±0,06	>0,05
IgG	1997,41 ±60,57	2075,89 ± 50,85	>0,05	2135 ±60,60	>0,05
IgA	239,54 ±16,18	337,4 ±12,21	<0,05	149,13 ±9,91	<0,05
IgM	220,80 ±13,20	295,45 ±12,28	>0,05	254 ±11,21	>0,05

\* 37 portadores orofaríngeos asintomáticos, excepto en B2 (33).  
 \*\*24 individuos estériles faríngeos.  
 \*\*\*48 individuos con candidosis oral, excepto monocitos (47)  
 \*\*\*\*Valores medios  
 \*\*\*\*\*Probabilidad .

#### 4.3.- PORTADORES RECTALES LEVADURIFORMES

4.3.1- DESCRIPCIÓN EPIDEMIOLÓGICA.

4.3.2- ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS MICOLÓGICOS.

4.3.3- CORRELACIÓN ENTRE DIFERENTES PARÁMETROS ANALÍTICOS Y LA PRESENCIA DE PORTADOR RECTAL EN POBLACIÓN CON INFECCIÓN VIH.

#### 4.3.1- DESCRIPCIÓN EPIDEMIOLÓGICA.

Se definieron como portadores anorrectales de levaduras, 48 individuos, 7 seronegativos para el Virus de Inmunodeficiencia Humana (23,33%) y 41 seropositivos (38,67%) (NS) (figura 4.19). Los primeros correspondían a : 4 (57,14%) varones y 3 (42,86%) mujeres; 4 eran heterosexuales (57,14%), 1 advp (14,28%), 1 homosexual (14,28%) y 1 advp con hábito homosexual (14,28%); con una edad media de 33 años (20-30, ds= 2,27).

No obstante, los portadores con infección VIH se distribuían en: 31 varones (75,61%) y 10 mujeres (24,39%); 33 eran ADVP (80,48%), 5 homo/bisexuales (12,20%) y 3 heterosexuales (7,32%) y cuya media de edad era de 28,96 años (rango 19 a 43, ds= de 0,68 ). No existiendo diferencias significativas en cuanto a sexo, edad media y factores de riesgo con la población seropositiva sin colonización rectal. Su distribución por grupos del CDC (72) era de 10 II (24,39%), 1 III (2,43%) y 30 IV (73,18%) (figura 4.23); siendo definidos como "casos sida" 19 de los 41 (46,34%). Estos resultados reflejaban, en nuestra muestra, una asociación significativa entre el estado de portador rectal y: el grupo IV ( $P < 0,001$ ) y el sida ( $P < 0,05$ ). Llamó la atención que el 56,09% de los portadores rectales seropositivos (23 de 41) referían seguir tratamiento con zidovudina, con una asociación significativa entre dichos sucesos de  $P < 0,01$ , mientras que solamente el 9,75% recibieron ketoconazol (NS).

#### 4.3.2- ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS MICOLÓGICOS.

Durante el estudio prospectivo, resultaron positivas el 23,07% (51 de 221) de las muestras en la población seropositiva y el 23,33% (7 de 30) en la seronegativa (NS).

Las especies de levaduras aisladas se encuentran recogidas en la tabla 4,37; cabe destacar, que, en los individuos con infección VIH, *C. albicans* (61,81%) la más prevalente, siguiéndole en frecuencia *C. glabrata* (12,72%), *T. beigellii* (7,27%) (éstas tres especies representaban el 81,81% de los organismos colonizantes recogidos en dicha población); mientras que en la población seronegativa la más prevalente resultó ser *T. beigellii* (28,57%).

Resultaba especialmente significativa la distribución de las especies en ambas poblaciones ( $P < 0,001$ ), asociándose *C. albicans* a la infección VIH, y de otro lado, *T. beigellii* ( $P < 0,05$ ), *H. anomala* ( $P < 0,005$ ) y *G. candidum* ( $P < 0,005$ ) a la seronegativa.

Tabla 4.37. Numero y especies de levaduras de la colonización rectal en 106 individuos seropositivos VIH y grupo control

Nº de cultivos positivos ( $P < 0,001$ )

Organismo	Grupo VIH+	Grupo VIH-	P
<i>C. albicans</i>	34 (61,81%)	1 (14,28%)	<0,01
<i>C. glabrata</i>	7 (12,72%)	0 (0%)	0,15
<i>T. beigellii</i>	4 (7,27%)	2 (28,57%)	<0,05
<i>C. krusei</i>	2 (3,63%)	0 (0%)	0,30
<i>C. parapsilosis</i>	2 (3,63%)	1 (14,28%)	0,10
<i>R. rubra</i>	2 (3,63%)	1 (14,28%)	0,10
<i>C. tropicalis</i>	1 (1,81%)	0 (0%)	0,35
<i>T. candida</i>	1 (1,81%)	0 (0%)	0,35
<i>C. guilliermondii</i>	1 (1,81%)	0 (0%)	0,35
<i>S. cerevisiae</i>	1 (1,81%)	0 (0%)	0,35
<i>G. candidum</i>	0 (0%)	1 (14,28%)	<0,005
<i>H. anomala</i>	0 (0%)	1 (14,28%)	<0,005
	55 aislamientos	7 aislamientos	

El número de pacientes colonizados está sumariado en la tabla 4.38; el 38,67% de la cohorte seropositiva en estudio (41/106) tuvieron aislamientos positivos de levaduras en el exudado anorrectal en comparación con 23,34% de la cohorte negativa (7/30) (NS) (figura 4.19), todos ellos sin clínica asociada y por lo tanto catalogados por el doctorando como portadores asintomáticos. Además, al igual que por aislamientos, existía diferencia significativa en la distribución de los portadores rectales por especies ( $P < 0,005$ ), asociándose portador rectal de *C. albicans* a la infección VIH ( $P < 0,01$ ), mientras que a la población seronegativa lo fueron los portadores de *T. beigellii* ( $P < 0,05$ ), *H. anomala* y *G. candidum* ( $P < 0,005$ , respectivamente).

Tabla 4.38 Colonización rectal de 106 pacientes VIH seropositivos y 30 control por distintas especies de levaduras

Organismo	Nºde pacientes colonizados		P	Nºde VIH+ colonizados 2/3v
	VIH+	VIH-		
Ninguno	65 (61,33%)	23 (76,66%)	>0,05	6 (5,66%) (15*)
Colonización	41 (38,67%) (51)*	7 (23,34%)		

**Organismo colonizante (P<0,005)**

<i>C. albicans</i>	28 (26,41%)	1 (3,33%)	<0,01	5 (4,71%) (12*)
<i>C. glabrata</i>	7 (6,60%)	0 (0%)	0,15	
<i>T. beigellii</i>	2 (1,88%)	2 (6,66%)	<0,01	1 (0,94%) (3*)
<i>C. krusei</i>	2 (1,88%)	0 (0%)	0,30	
<i>C. parapsilosis</i>	2 (1,88%)	1 (3,33%)	0,11	
<i>R. rubra</i>	2 (1,88%)	1 (3,33%)	0,11	
<i>C. tropicalis</i>	1 (0,94%)	0 (0%)	0,35	
<i>C. guilliermondii</i>	1 (0,94%)	0 (0%)	0,35	
<i>T. candida</i>	1 (0,94%)	0 (0%)	0,35	
<i>S. cerevisiae</i>	1 (0,94%)	0 (0%)	0,35	
<i>H. anomala</i>	0 (0%)	1 (3,33%)	<0,005	
<i>G. candidum</i>	0 (0%)	1 (3,33%)	<0,005	

\*Corresponde al nº de citas

Cabe destacar que, 6 individuos seropositivos tuvieron dos o más aislamientos positivos, 5 de ellos por *C. albicans* y 1 por *T. beigellii*. El portador de forma repetida de *T. beigellii* era un paciente homosexual con buena situación inmunológica y perteneciente al grupo II del CDC (72) sin ningún tratamiento; mientras que los portadores de forma persistente de *C. albicans*, todos, excepto uno, eran sidas con mala situación inmunológica y en tratamiento mantenido con zidovudina y además uno de ellos con ketoconazol oral por esofagitis candidiasica.

#### 4.3.3- CORRELACIÓN ENTRE DIFERENTES PARÁMETROS ANALÍTICOS Y LA PRESENCIA DE PORTADOR RECTAL EN POBLACIÓN CON INFECCIÓN VIH (Tabla 4.39).

4.3.3.1.-En la población con colonización rectal la media de  $CD_4$  hallada fue de  $396,71/mm^3$ , rango de 14 a 1085 (desviación estándar 20,30), siendo significativamente inferior a la de la población seropositiva no portadora ( $P<0,05$ ). Además su distribución fue en: 13 menor de 200, 15 entre 200-500 y 13 mayor de  $500/mm^3$  (NS) (figura 4.20).

4.3.3.2- En cuanto a la razón  $CD_4/CD_8$  la media fue de 0.46 (0,02 a 0,10) desviación estándar de 0,03 (NS) y además en el 36,58% de los casos superior a 0,5 (NS).

4.3.3.3- Los monocitos fueron hallados en 40 pacientes, siendo su media de  $415/mm^3$  (104-1100) (ds= 22,30) (NS).

4.3.3.4.- La Ig G tenía una media de 1980,71 gr% (rango 562-4220) (desviación estándar de 53,3), la IgA de 322,37 mgr% (rango de 59 a 1040) (desviación estándar de 13,28) y la Ig M de 258,69 mgr% (rango de 50 a 1210) (desviación estándar de 12,25). Todas ellas no se diferenciaban estadísticamente de las correspondientes a la población sin colonización rectal.

4.3.3.5.-La b2 microglubulina sérica se determinó en 35 de los 41 casos, la media resultante fue de 4,11 mg/L (desviación estándar 1,28), rango de 1,70 a 7,40 (NS), siendo en el 60% de los casos superior a 3,5 (NS) (figura 4.21).

4.3.3.6.- En lo que respecta a la antigenemia p24 del VIH, resultó positiva en el 29,26% de los portadores (NS) (figura 4.22).

Tabla 4.39. Relación entre valores medios de diferentes parámetros y la presencia de portadores anorrectales en individuos con infección VIH.

X***	CD4 / mm <sup>3</sup>	CD4 / CD8	Monoc.	B2 mic.	IgG	IgA	IgM
P.ar si*	396,71 ±20,30	0,46 ±0,03	415 ±22,30	4,11 ±1,28	1980,7 ±53,30	322,3 ±13,28	258,6± 12,2
P.ar no**	502,6 ±26,28	0,51 ±0,03	462,08 ±24,64	3,48 ±0,09	2023 ±60,11	249,17 ±11,21	245,9 ±10,9
	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

\*41 portadores anorrectales, excepto en monocitos (40) y B2 (35).  
 \*\*65 con ausencia de colonización anorrectal, excepto en B2 (55).  
 \*\*\*valores medios.

#### 4.4- PORTADORES URINARIOS LEVADURIFORMES

##### 4.4.1- DESCRIPCIÓN EPIDEMIOLÓGICA.

##### 4.4.2- ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS MICOLÓGICOS.

##### 4.4.3- CORRELACIÓN ENTRE DIFERENTES PARÁMETROS ANALÍTICOS Y LA PRESENCIA DE PORTADOR URINARIO EN POBLACIÓN CON INFECCIÓN VIH.

##### 4.4.1- DESCRIPCIÓN EPIDEMIOLÓGICA.

Durante el proyecto del doctorando, 22 de la totalidad de la muestra, resultaron portadores urinarios de levaduras, todos ellos con infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana tipo 1 (20,75% de dicha población), existiendo una asociación significativa entre el estado de portador y la infección VIH ( $P < 0,05$ ) (figura 4.19).

Se trataba de 12 mujeres (54,54%) y 10 varones (45,46%), con una media de edad de 28 años (rango 21 a 36, desviación estándar de 0,78) y pertenecientes a los siguientes: poblaciones de riesgo, 17 eran ADVP (77,27%), 2 homo/bisexuales (9,09%) y 3

heterosexuales (13,64%) y grupos del CDC (72), 9 II (40,90%), 1 III (4,54%) y 12 IV (54,56%) (9 cumpliendo criterios de sida, 40,90%) (figura 4.23).

Resulta especialmente significativa ( $P < 0,005$ ) la asociación del estado de portador urinario al sexo femenino. Asimismo, es de señalar que dos de los 22 portadores referían seguir tratamiento con ketoconazol y que 10 de 22 (45,45%) lo hacían con zidovudina (NS, respectivamente).

#### 4.4.2- ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS MICOLÓGICOS.

Durante los tres años del estudio del doctorando, se analizaron en la cohorte seropositiva 221 orinas, resultando positivas para el cultivo de levaduras 27 de ellas (12,21%) (ver tabla 4.40). La especie *C. albicans* (62,06%) fue la más frecuentemente aislada, siguiéndole en frecuencia *C. glabrata* (13,79%), *T. beigellii* (10,34%) y *C. parapsilosis* (6,89%) (éstas cuatro representaban el 93,08% de los organismos colonizantes recogidos en nuestra muestra).

Tabla 4.40. Numero y especies de levaduras de la colonización urinaria en 106 individuos seropositivos VIH y grupo control

#### Nº de cultivos positivos\*

Organismo	Grupo VIH+	Grupo VIH-
<i>C. albicans</i>	18 (62,06%)	0 (0%)
<i>C. glabrata</i>	4 (13,79%)	"
<i>T. beigellii</i>	3 (10,34%)	"
<i>C. parapsilosis</i>	2 (6,89%)	"
<i>C. krusei</i>	1 (3,44%)	"
<i>R. rubra</i>	1 (3,44%)	"
	29 aislamientos	0 aislamientos

El número de pacientes colonizados está sumariado en la tabla 4.41; el 20,75% de la de la cohorte positiva ( 22/106) tuvieron aislamientos positivos de levaduras en el

sedimento urinario, en comparación con ninguno de la cohorte negativa (figura 4.19), todos ellos con examen directo negativo y sin clínica asociada y por lo tanto catalogados, por el doctorando, como portadores asintomáticos.

Tabla 4.41. Colonización urinaria de 106 pacientes VIH seropositivos y control por distintas especies de levaduras

Organismo aceréis	Nºde pacientes colonizados	Nºde pacientes colonizados 2/3 v
Ninguno	84 (79,25%) (194*)	
Colonización	22 (20,75%)(27*)	2 (1,88%)(4*)
<b>Organismo colonizante</b>		
<i>C. albicans</i>	17 (16,03%)(18*)	1 (0,94%)(2*)
<i>C. glabrata</i>	4 (3,77%)(4*)	
<i>T. beigellii</i>	2 (1,88%)(3*)	1(0,94%)(2*)
<i>C. parapsilosis</i>	2 (1,88%)(2*)	
<i>C. krusei</i>	1 (0,94%)(1*)	
<i>R. rubra</i>	1 (0,94%)(1*)	

(\*) son el número de citas positivas.

Llama la atención que en 2 individuos tuvieron dos o más aislamientos positivos, 1 de ellos por *C. albicans* y uno por *T. beigellii*. El portador de forma repetida por *T. beigellii* no era homosexual y pertenecía al grupo III del CDC (72) sin embargo refería tratamiento con zidovudina por su precaria situación inmunológica; mientras que el otro caso correspondía a una paciente con sida y vaginitis de repetición por *Candida albicans*.

Si analizamos los aislamientos positivos en las mujeres, en el 50% de ellas presentaban vulvovaginitis, coincidiendo la especie responsable de la colonización urinaria y del cuadro clínico.

#### 4.4.3- CORRELACIÓN ENTRE DIFERENTES PARÁMETROS ANALÍTICOS Y LA PRESENCIA DE PORTADOR URINARIO EN POBLACIÓN CON INFECCIÓN VIH (Tabla 4.42).

4.4.3.1.-En la población con colonización urinaria la media de  $CD_4$  hallada fue de  $481,53/mm^3$  (rango de 50 a 1131,  $ds= 26,81$ ), siendo en 7 menor de 200, en 6 entre 200-500 y en 9 superior a 500 (figura 4.20).

4.4.3.2.-En cuanto a la razón  $CD_4/CD_8$  la media resultó ser de 0,51 (0,05 a 1,20,  $ds= 0,08$ ) y en 12 pacientes era inferior o igual a 0,5.

4.4.3.3- Los monocitos fueron calculados en 21 portadores, siendo su valor medio de  $457,76/mm^3$  (104-900,  $ds= 25,91$ ).

4.4.3.4.- Las Ig se analizaron por separado y sus medias respectivas fueron: 2079,23 mgr% (rango 1080 a 3450,  $ds=$  de 60,99), para la IgG, 379,08 mgr% (rango de 120 a 1240,  $ds=$  de 16,90) para la IgA y 284,15 mgr% (límites de 50 a 768, desviación estándar de 12,20) para la IgM.

4.4.3.5.-La b2 microglubulina sérica se determinó en 17 de los 22 casos, la media resultante fue de 3,58 mg/L (desviación estándar 0,10), rango de 1,30 a 7,30 , siendo en 7 de los 17 individuos superior a 3,5 mgr/L (figura 4.21).

4.4.3.6.- En lo que respecta a la antigenemia p24 del VIH, resultó positiva en 5 de los 22 enfermos (22,72%) (figura 4.22).

En nuestra muestra, lo único a reseñar, por su significación ( $P<0,05$ ) fue la asociación entre "portador urinario" y valores de IgA superiores al resto de la muestra seropositiva.

Tabla 4.42. Relación entre parámetros medios y el estado de portador urinario en 106 individuos con infección VIH.							
X***	CD4/ mm3	CD4 / CD8	Monoc	IgG	IgA	IgM	B2 micro
P.ur. sí*	481,53 ±26,81	0,51 ±0,08	457,76 ±25,91	2079,2± 60,99	379 ±16,9	284,15 ±12,8	3,58 ±0,10
P.ur. no**	485,89 ±22,11	0,50 ±0,09	455,94 ±21,20	2004,1± 58,13	251,04 ±10,21	246,76 ±10,98	3,62 ±0,08
P	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05
*22 portadores urinarios, excepto en monocitos (21) y B2 microglobulina (17). ** 84, con ausencia de colonización urinaria, excepto en B2 microglobulina (73). ***Valores medios.							

#### 4.5- PORTADORES DE LEVADURAS EN EL CUERO CABELLUDO

##### 4.5.1- DESCRIPCIÓN EPIDEMIOLÓGICA.

##### 4.5.2- ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS MICOLÓGICOS.

##### 4.5.3- CORRELACIÓN ENTRE DIFERENTES PARÁMETROS ANALÍTICOS Y EL ESTADO DE PORTADOR EN CUERO CABELLUDO EN POBLACIÓN CON INFECCIÓN VIH.

##### 4.5.1- DESCRIPCIÓN EPIDEMIOLÓGICA.

A lo largo de los tres años del estudio, 30 de los 106 (28,30%) de los individuos seropositivos para el VIH incluidos y 4 de los 30 VIH seronegativos (13,33%) se comportaron como portadores asintomáticos de levaduras en el cuero cabelludo (NS) (figura 4.19).

Éstos últimos su distribución por sexos era de 3 mujeres (75%) y 1 hombre (25%), y por grupo de riesgo: 3 heterosexuales (75%) y 1 usuario de drogas por vía parenteral. La edad media era de 29,75 años (20-35) (ds= 3,42).

El grupo portador VIH seropositivo, se trataba de 22 varones (73,33%) y 8 mujeres (26,67%); 24 eran ADVP (80%), 5 homo/bisexuales (16,66%) y 1 heterosexuales (3,34%) y cuya edad media resultó ser de 28 años (límites de 19 a 34, ds= de 0,68). Su distribución por grupos del CDC (72) consistió en: 18 del II (60%), 1 del III (3,34%) y 11 del IV (26,66%); cumpliendo criterios diagnósticos de sida 9 de los 30 (30%) (figura 4.23). Sin embargo en lo que respecta a las variables sexo, factores de riesgo y grupos no existía diferencia significativa con el resto de la población seropositiva. Además el 36,66% de los portadores seropositivos referían seguir tratamiento con zidovudina a dosis habituales (NS).

#### 4.5.2- ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS MICOLÓGICOS.

En la población con infección VIH, el 17,19% de las muestras recogidas tuvieron aislamientos de levaduras (38/221); las especies aisladas se encuentran recogidas en la tabla 4.43. *R. rubra* (44,68%) fue la más predominante, siguiéndole en frecuencia *C. parapsilosis* (29,78%) y *C. albicans* (10,63%); mientras que en la población seronegativa el 13,33% (4/30) fueron positivas, siendo también la especie prevalente *R. rubra* (75%) (NS).

Tabla 4.43. Numero y especies de levaduras de la colonización cuero cabelludo en 106 individuos seropositivos VIH y grupo control

Nº de cultivos positivos (P>0,05)\*

Organismo	Grupo VIH+	Grupo VIH-	P
<i>R. rubra</i>	21 (44,68%)	3 (75%)	0,12
<i>C. parapsilosis</i>	14 (29,78%)	0 (0%)	1
<i>C. albicans</i>	5 (10,63%)	1 (25%)	0,19
<i>T. beigellii</i>	1 (2,12%)	0 (0%)	0,38
<i>T. penicillatum</i>	1 (2,12%)	0 (0%)	0,38
<i>T. capitatum</i>	1 (2,12%)	0 (0%)	0,38
<i>C. krusei</i>	1 (2,12%)	0 (0%)	0,38
<i>C. guilliermondii</i>	1 (2,12%)	0 (0%)	0,38
<i>R. glutinis</i>	1 (2,12%)	0 (0%)	0,38
<i>Trichoderma spp</i>	1 (2,12%)	0 (0%)	0,38
	47 aislamientos	4 aislamientos	

El número de pacientes colonizados está sumariado en la tabla 4.44; el 28,30% de la cohorte seropositiva en estudio ( 30/106) tuvieron aislamientos positivos de levaduras en el cuero cabelludo en comparación con 13,33% de la cohorte negativa (4/30) (NS), todos ellos con examen en fresco negativo y sin clínica asociada y por lo tanto catalogados por el doctorando como portadores asintomáticos.

Cabe destacar que: en ambas poblaciones los portadores de *R. rubra* fueron los más numerosos (NS), y de otro lado, 5 individuos seropositivos (6,66% de dichos portadores) tuvieron dos o más aislamientos positivos, 3 de ellos por *R. rubra* y dos por *C. parapsilosis*.

Tabla 4.44 Colonización cuero cabelludo de 106 pacientes VIH seropositivos y control por distintas especies de levaduras

	Nºde pacientes colonizados		P	Nºde VIH+ colonizados 2/3v
	VIH+	VIH-		
Ninguno	76(71,70%)(184*)	26 (86,66%)	>0,05	5( 4,71%)(11*)
Colonización	30(28,30%)(38*)	4 (13,34%)		
<b>Organismo colonizante (P&gt;0,05)</b>				
<i>R. rubra</i>	17(16,03%)(21*)	3 (10%)	0,09	3(2,83%)(7*)
<i>C. parapsilosis</i>	12(11,32%)(14*)	0 (0%)	0,10	2(1,88%)(4*)
<i>C. albicans</i>	5(4,71%)(5*)	1 (3,33%)	0,23	
<i>T. beigellii</i>	1(0,94%)	0 (0%)	0,37	
<i>T. capitatum</i>	1(0,94%)	0 (0%)	0,37	
<i>T. penicillatum</i>	1(0,94%)	0 (0%)	0,37	
<i>C. krusei</i>	1(0,94%)	0 (0%)	0,37	
<i>C. guilliermondii</i>	1(0,94%)	0 (0%)	0,37	
<i>R. glutinis</i>	1 (0,94%)	0 (0%)	0,37	
<i>Trichoderma spp</i>	1 (0,94%)	0 (0%)	0,37	

4.5.3- CORRELACIÓN ENTRE DIFERENTES PARÁMETROS ANALÍTICOS Y EL ESTADO DE PORTADOR EN CUERO CABELLUDO EN POBLACIÓN CON INFECCIÓN VIH (Tabla 4.45).

4.5.3.1.-En la población con colonización de cuero cabelludo la media de  $CD_4$  hallada fue de  $544,56/mm^3$  (21 a 1188, desviación estándar 21,28), siendo en el 46,66% de los casos inferior a 500 (figura 4.20).

4.5.3.2.-En cuanto a la razón  $CD_4/CD_8$  la media fue de 0,46 (0,03 a 1,12), desviación estándar 0,03, siendo en el 53,33% inferior o igual a 0,5.

4.5.3.3- La media resultante de los monocitos fue de  $485,65/mm^3$  (104-1100), desviación estándar 20,23.

4.5.3.4.- Las Ig se analizaron por separado y sus medias respectivas consistieron en: 2196,56 mgr% (rango 666-4220) (desviación estándar de 59,99) de IgG, la Ig A de 289,08 mgr% (rango de 54 a 621) (desviación estándar de 11,91) y la IgM de 257,47 mgr% (rango de 46 a 768) (desviación estándar de 10,99).

4.5.3.5 -La b2 microglobulina sérica se determinó en 27 de los 30 casos, la media resultante fue de 3,38 mg/L (desviación estándar 0,13), rango de 1,90 a 7,30, siendo en el 40,74% de los casos superior a 3,5 mgr/L (figura 4.21).

4.5.3.6.- En lo que respecta a la antigenemia p24 del VIH, resultó positiva en 5 de los 30 enfermos (figura 4.22).

Todos estos resultados (medias y agrupaciones) no presentaban ninguna significación estadística en comparación con la población seropositiva no portadora.

Tabla 4.45. Relación entre valores medios de diferentes parámetros y el estado de portador levaduriforme en cuero cabelludo en 106 individuos con infección por el VIH

X***	CD4/ mm3	CD4 / CD8	Monoc	IgG	IgA	IgM	B2 micro
P.cc si*	544,56 ±21,28	0,46 ±0,03	485,65 ±20,23	2196,5 ±59,99	289,08 ±11,91	257,47 ±10,99	3,38 ±0,13
P.cc no**	476,55 ±18,31	0,51 ±0,04	450,72 ±19,20	1976,6 ±58,90	261,86 ±10,10	250,01 ±8,99	3,66 ±0,12
P	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

\* 30 portadores en cuero cabelludo, excepto en monocitos (29) y B2 micro. (27).  
 \*\*76 estériles, excepto en B2 microglobulina (63).  
 \*\*\*valores medios de diversos parámetros analíticos.

#### 4.6- PORTADORES AXILARES DE LEVADURAS

##### 4.6.1- DESCRIPCIÓN EPIDEMIOLÓGICA.

##### 4.6.2- ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS MICOLÓGICOS.

##### 4.6.3- CORRELACIÓN ENTRE DIFERENTES PARÁMETROS ANALÍTICOS Y EL ESTADO DE PORTADOR AXILAR EN POBLACIÓN CON INFECCIÓN VIH.

##### 4.6.1- DESCRIPCIÓN EPIDEMIOLÓGICA.

Durante el proyecto del doctorando, 10 de los 106 (9,43%) de los individuos seropositivos para el VIH incluidos y 4 de los 30 vih seronegativos (13,33%), se comportaron como portadores axilares asintomáticos (NS) (figura 4.19).

Éstos últimos eran 2 mujeres (50%) y 2 varones (50%); 2 heterosexuales (50%) y 2 usuarios de drogas por vía parenteral (50%); siendo su edad media de 27,25 años (20-34) (ds= 3,20).

Los portadores axilares seropositivos eran 7 varones (70%) y 3 mujeres (30%), con una media de edad de 29,90 años, rango 19 a 42, desviación estándar 1,96.

En lo que respecta a su distribución por factores de riesgo de su infección VIH, 8 eran ADVP (80%) y 2 homo/bisexuales (20%) y pertenecían a los siguientes grupos del CDC (72): 5 del II (50%), 1 al III (10%) y 4 al IV (40%) (uno de ellos definido como sida, 10%) (figura 4.23). Sin embargo, dicha distribución (edad, sexo, factor y grupo de riesgo) no presentaba diferencia significativa con la población seropositiva no portadora. Ninguno de los portadores refería seguir tratamiento con antifúngicos y solamente el 30% de los portadores lo hacían con zidovudina (NS).

#### 4.6.2- ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS MICOLÓGICOS.

Durante el período del estudio prospectivo se analizaron en la cohorte seropositiva 221 muestras axilares, resultando positivas para el cultivo de levaduras 10 de ellas (4,52%), todas ellas se encuentran reflejadas en la tabla 4.46. La especie *R. rubra* (50%) fue la más frecuentemente aislada, siguiéndole *C. parapsilosis* (30%) y *C. albicans* (20%). No aislándose ninguna otra especie.

Sin embargo en la cohorte seronegativa, solamente el 13,33% de las muestras resultaron positivas, siendo la especie más prevalente *C. parapsilosis* (50%). (NS respecto a los aislamientos de los individuos con infección VIH).

Tabla 4.46. Numero y especies de levaduras de la colonización axilar en 106 individuos seropositivos VIH y 30 del grupo control

Nº de cultivos positivos (P>0,05)\*

Organismo	Grupo VIH+	Grupo VIH-	P
<i>R. rubra</i>	5 (50%)	1 (25%)	0,19
<i>C. parapsilosis</i>	3 (30%)	2 (50%)	0,24
<i>C. albicans</i>	2 (20%)	0 (0%)	0,16
<i>H. anomala</i>	0 (0%)	1 (25%)	0,05
	10 aislamientos	4 aislamientos	

El número de pacientes colonizados está sumariado en la tabla 4.47; el 9,43% de la cohorte VIH+ ( 10/106) tuvieron aislamientos positivos de levaduras en el rastreo axilar , en comparación con el 13,33% de la cohorte negativa (4/30) (NS), todos ellos sin clínica asociada y por lo tanto catalogados por el doctorando como portadores asintomáticos. No encontramos ningún caso de portador mantenido en dos o más ocasiones.

Tabla 4.47 Colonización axilar de 106 pacientes VIH seropositivos y 30 del control por distintas especies de levaduras

	Nºde pacientes colonizados VIH+	VIH-	P	Nº de VIH+ colonizados 2/3v
Ninguno	96 (90,57%)(211*)	26 (86,66%)		0
Colonización	10 (9,43%) (10*)	4 (13,33%)	>0,05	

**Organismo colonizante( P>0,05)**

<i>R. rubra</i>	5 (4,71%)(5*)	1 (3,33%)	0,19
<i>C. parapsilosis</i>	3 (2,83%)(3*)	2 (6,66%)	0,24
<i>C. albicans</i>	2 (1,88%)(2*)	0 (0%)	0,16
<i>H. anomala</i>	0 (0%)	1 (3,33%)	0,05

(\*) son el número de citas positivas.

**4.6.3- CORRELACIÓN ENTRE DIFERENTES PARÁMETROS ANALÍTICOS Y EL ESTADO DE PORTADOR AXILAR EN POBLACIÓN CON INFECCIÓN VIH (Tabla 4.48).**

4.6.3.1.-En la población con colonización axilar la media de CD<sub>4</sub> hallada fue de 626,80/mm<sup>3</sup> , rango de 50 a 1100, desviación estándar de 30,61, siendo significativamente mayor que el de la población no portadora (P<0,05). Globalizando resultados el 70% de los portadores presentaban valores superiores a 500/mm<sup>3</sup> (figura 4.20), existiendo una asociación significativa entre dicho rango y el estado de portador (P<0,05).

4.6.3.2.-En cuanto a la razón CD<sub>4</sub>/CD<sub>8</sub> la media fue de 0,46 (0,10 a 0,90) (ds= de 0,04) (NS), siendo en el 60% de los casos inferior a 0,5 (NS).

4.6.3.3- La media resultante de monocitos fue de  $530/\text{mm}^3$  (200-1100), desviación estándar de 26,86 (NS).

4.6.3.4- Las Ig se analizaron por separado siendo sus medias: 2090 mgr% (rango 1330-3040) (desviación estándar de 56,20) de IgG (NS), la Ig A de 275,08 mgr% (rango de 54 a 621) (ds= de 11,96) (NS) y la de IgM de 185,70 mgr% (rango de 46 a 277) (desviación estándar de 9,68) (NS).

4.6.3.5-La b2 microglobulina sérica se determinó en 6 de los 10 casos, la media resultante fue de 2,71mg/L (desviación estándar 0,20), rango de 2,20 a 4,10, siendo dicha media significativamente menor que la correspondiente a la población VIH sin colonización axilar ( $P < 0,05$ ). Además en 1 de los 6 casos su nivel era mayor de 3,5 mgr/L (NS) (figura 4.21).

4.6.3.6- En lo que respecta a la antigenemia p24 del VIH, resultó positiva en 1 de los 10 enfermos (10%) (NS) (figura 4.22).

Tabla 4.48. Relación entre valores medios de diversos parámetros y el estado de portador axilar en 106 individuos con infección VIH.

X***	CD4 / mm3	CD4 / CD8	Mono	IgG	IgA	IgM	B2 micro
P.ax. si*	626.80 ±30,61	0,46 ±0,04	530 ±26,86	2090 ±56,20	275,08 ±11,96	185,7 ±9,68	2,71 ±0,20
P.ax. no**	469,55 ±23,31	0,50 ±0,03	447 ±21,90	2009 ±57,91	265,96 ±10,20	254,41 ±10,26	3,64 ±0,10
P	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05

\*10 individuos portadores axilares, excepto en B2 micro (6).  
 \*\*96 individuos sin colonización axilar, excepto en monocitos (95) y B2 microglobulina (84).  
 \*\*\*valores medios.

#### 4.7- PORTADORES PÚBLICOS DE LEVADURAS

##### 4.7.1- DESCRIPCIÓN EPIDEMIOLÓGICA.

##### 4.7.2- ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS MICOLÓGICOS.

##### 4.7.3- CORRELACIÓN ENTRE DIFERENTES PARÁMETROS ANALÍTICOS Y EL ESTADO DE PORTADOR PÚBLICO EN POBLACIÓN CON INFECCIÓN VIH.

##### 4.7.1- DESCRIPCIÓN EPIDEMIOLÓGICA.

Se definieron como portadores públicos de levaduras, 31 individuos, 3 pertenecientes al grupo control (10%) y 28 al grupo con infección VIH (26,42%) (NS) (figura 4.19). Los primeros eran población femenina, siendo 2 heterosexuales (66,66%) y 1 adicta a drogas por vía parenteral (33,33%), con una edad media de 29 años (20-34, ds= 4,51).

Los portadores con infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana tipo 1, eran 18 varones (64,28%) y 10 mujeres (35,72%); 22 eran ADVP (78,58%), 3 homo/bisexuales (10,71%) y 3 heterosexuales (10,71%) y su edad media era de 29,86 años, rango 18 a 48, desviación estándar de 1,19. Su distribución por grupos del CDC (72) era de 12 II (42,85%), 2 III (7,15%) y 14 IV (50%) (figura 4.23), cumpliendo criterios diagnósticos de sida 7 de los 28 (25%) . En lo que respecta a dichas variables (edad, sexo, conducta de riesgo y grupos) no existía significación al compararlos con los de la población no portadora. Además el 46,42% y el 10,71% de los portadores referían seguir tratamiento con zidovudina y ketoconazol, respectivamente, sin embargo en nuestra muestra dichos hallazgos no representaban diferencia estadísticamente significativa en comparación con el resto de la muestra seropositiva.

#### 4.7.2- ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS MICOLÓGICOS.

El 15,83% de las muestras públicas de individuos con infección VIH resultaron positivas (35/221); las especies de levaduras aisladas se encuentran recogidas en la tabla 4.49. La especie *C. albicans* (25%) fue la más frecuentemente aislada, siguiéndole en frecuencia *T. beigelii* (22,22%), *R. rubra* (19,44%), *C. parapsilosis* (13,88%) y *C. glabrata* (11,11%). Todas ellas representaban más del 91% de los organismos colonizantes recogidos en dicha muestra. Sin embargo dentro del grupo control 3 de 30 ( 10%) eran positivas, siendo *R. rubra*, *H. anomala* y *T. penicillatum* las únicas especies cultivadas (a igual frecuencia).

Cabe destacar que, existía una diferencia de aislamientos en las dos poblaciones ( $P < 0,005$ ), a expensas de una asociación entre *H.anomala* y *T. penicillatum* a la seronegativa ( $P < 0,0005$ , respectivamente).

Tabla 4.49. Numero y especies de levaduras de la colonización pública en 106 individuos seropositivos VIH y 30 del grupo control

#### Nº de cultivos positivos ( $P < 0,005$ )\*

Organismo	Grupo VIH+	Grupo VIH-	P
<i>C. albicans</i>	9 (25%)	0 (0%)	0,16
<i>T. beigelii</i>	8 (22,22%)	0 (0%)	0,17
<i>R. rubra</i>	7 (19,44%)	1 (33,33%)	0,28
<i>C. parapsilosis</i>	5 (13,88%)	0 (0%)	0,24
<i>C. glabrata</i>	4 (11,11%)	0 (0%)	0,27
<i>C. tropicalis</i>	1 (2,77%)	0 (0%)	0,38
<i>C. guilliermondii</i>	1 (2,77%)	0 (0%)	0,38
<i>P. wickerhamii</i>	1 (2,77%)	0 (0%)	0,38
<i>H. anomala</i>	0 (0%)	1 (33,33%)	<b>&lt;0,0005</b>
<i>T. penicillatum</i>	0 (0%)	1 (33,33%)	<b>&lt;0,0005</b>
	36 aislamientos	3 aislamientos	

El número de pacientes colonizados está sumariado en la tabla 4.50; el 26,42% de la totalidad de la muestra (28/106) tuvieron aislamientos positivos de levaduras en la zona pública de la cohorte en estudio en comparación con 10% de la cohorte negativa (3/30), todos

ellos sin clínica asociada y por lo tanto catalogados por el doctorando como portadores asintomáticos (NS). Cabe destacar, sin embargo, la asociación entre el estado portador de *H. anomala* y *T. penicillatum* a la población seronegativa de nuestra muestra ( $P < 0,001$ , respectivamente).

Tabla 4.50 Colonización pública de 106 pacientes VIH seropositivos y control por distintas especies de levaduras

	Nº de pacientes colonizados		P	Nº de enfermos VIH + colonizados 2/3 v.
	VIH+	VIH-		
Ninguno	78(73,58%)(186*)	27 (90%)		
Colonización	28(26,42%)(35*)	3 (10%)	>0,05	4 (3,77%) ( 9*)
<b>Organismo colonizante (P&lt;0,01)</b>				
<i>R. rubra</i>	7 (6,60%)(7*)	1 (3,33%)	0,33	
<i>C. albicans</i>	6 (5,66%)(9*)	0 (0%)	0,20	2 (1,88%)(5*)
<i>T. beigelii</i>	6 (5,66%)(8*)	0 (0%)	0,20	2 (1,88%)(4*)
<i>C. parapsilosis</i>	5 (4,71%)(5*)	0 (0%)	0,22	
<i>C. glabrata</i>	4 (3,77%)(4*)	0 (0%)	0,25	
<i>C. tropicalis</i>	1 (0,94%)(1*)	0 (0%)	0,25	
<i>C. guilliermondii</i>	1 (0,94%)(1*)	0 (0%)	0,25	
<i>P. wickerhamii</i>	1 (0,94%)(1*)	0 (0%)	0,25	
<i>H. anomala</i>	0 (0%)	1 (3,33%)	<0,001	
<i>T. penicillatum</i>	0 (0%)	1 (3,33%)	<0,001	

Cabe resaltar que, 4 individuos con infección VIH tuvieron dos o más aislamientos positivos, 2 de ellos por *C. albicans* y 2 por *T. beigelii*. Los primeros correspondían a dos pacientes sida en tratamiento con zidovudina y precaria situación inmunológica ( $50/\text{mm}^3$  de CD4 y razón CD4/CD8 inferior a 0.10), en la que en uno se encontraba asociada vaginitis recurrente por *C. albicans* y en el otro presentó posteriormente micosis inguinal por *C. albicans*. Mientras que entre los portadores públicos de *T. beigelii* uno de ellos aunque era ADVP y pertenecía al grupo III del CDC (72) presentaban  $193 \text{ CD4}/\text{mm}^3$  y razón CD4/CD8 de 0,35 en tratamiento con zidovudina.

#### 4.7.3- CORRELACIÓN ENTRE DIFERENTES PARÁMETROS ANALÍTICOS Y EL ESTADO DE PORTADOR PÚBLICO EN POBLACIÓN CON INFECCIÓN VIH (Tabla 4.51)

4.7.3.1.-En la población con colonización pública la media de  $CD_4$  hallada fue de  $462,71/mm^3$ , rango de 50 a 1410, desviación estándar de 22,63 (NS). De ellas 9 resultaron inferiores a 200, 9 entre 200 a 500 y 10 mayor de 500 (NS) (figura 4.20).

4.7.3.2.-En cuanto a la razón  $CD_4/CD_8$  la media fue de 0,52 (0,05 a 1,67) desviación estándar 0,04 (NS), resultando en el 39,28% inferior o igual a 0,5 (NS).

4.7.3.3- La media de monocitos fue de  $399,74/mm^3$  (104-900), desviación estándar de 18,19 (NS).

4.7.3.4.- Las Ig se analizaron por separado siendo sus medias respectivas: 2188,82 mgr% (1170-4220, ds= 61,39) de Ig G, 315,94 mgr% (77-684) (ds= 13,96) de IgA y para la IgM de 252,71 mgr% (50-768) (ds= 12,48), todas ellas sin significado estadístico con respecto a la población seropositiva no portadora.

4.7.3.5.-La b2 microglubulina sérica se determinó en 23 de los 28 casos, la media resultante fue de 3,49 mg/L (desviación estándar 0,10), rango de 1,2 a 7,1 (NS), siendo en 39,13% de los casos superior a 3,5 mgr/L (NS) (figura 4.21).

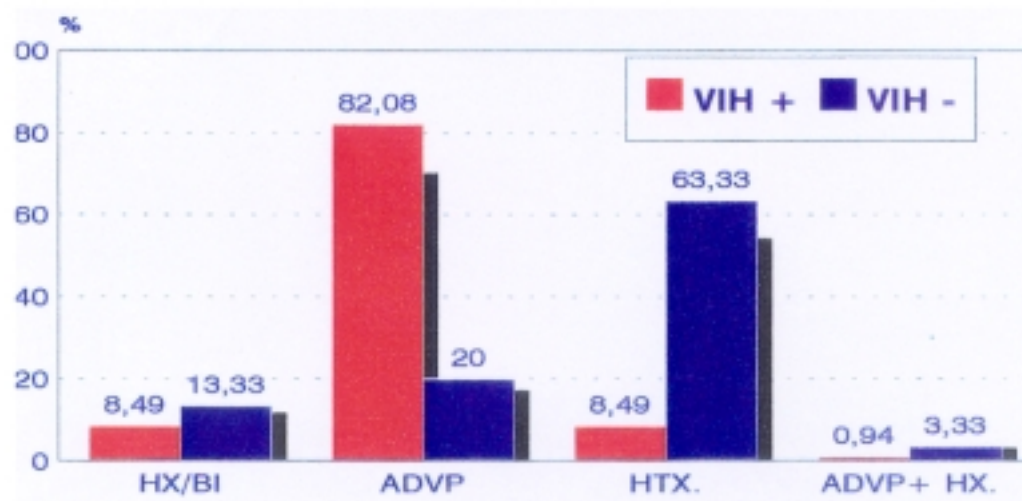
4.7.3.6.- En lo que respecta a la antigenemia p24 del VIH, resultó positiva en 5 de los 28 enfermos (17,85%) (NS) (figura 4.22).

Tabla 4.51. Correlación entre diversos parámetros medios y el estado de portador público en 106 individuos con infección VIH.

X***	CD4 / mm3	CD4 / CD8	Mono	IgG	IgA	IgM	B2 micro
P. Pu si*	462,71 ±22,63	0,52 ±0,04	399,74 ±18,19	2188,8 ±61,39	315,9 ±13,96	252,71 ±12,48	3,49 ±0,10
P. Pu no**	487,63 ±21,91	0,50 ±0,02	467,59 ±19,20	1980,4 ±56,99	257,17 ±10,31	250,97 ±11,86	3,61 ±0,09
P	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

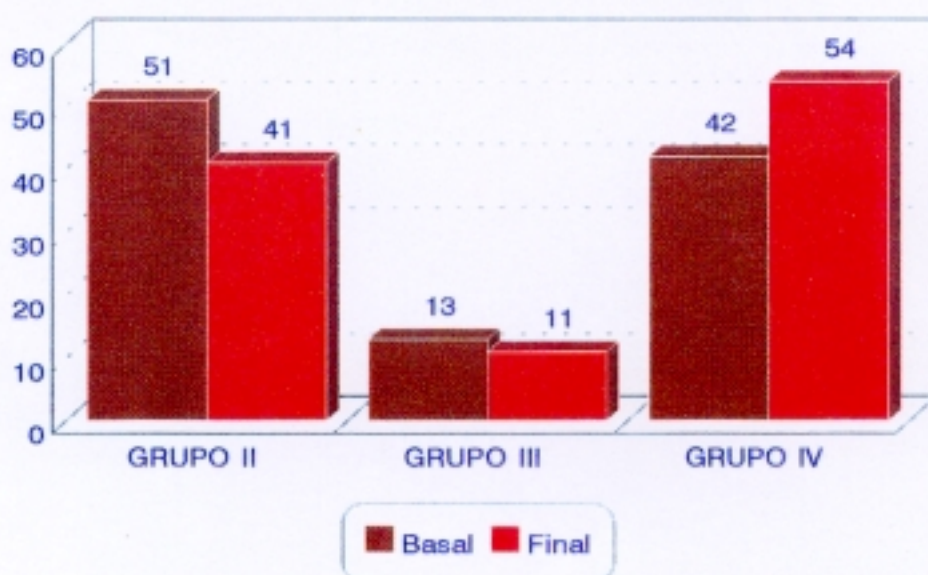
\*28 individuos portadores públicos de levaduras, excepto B2 (23) y monocitos (27).  
 \*\*78 individuos sin colonización pública, excepto en B2 microglobulina (67).  
 \*\*\*valores medios.

### GRUPOS DE RIESGO



**Figura 4.1 : Grupos de riesgo, VIH+ y VIH -.**  
 (HX/BI:Homosexual/Bisexual, ADVP: Adicto a drogas por vía parenteral, HTX: Heterosexual.)

### DISTRIBUCION VIH + SEGUN CDC.



**Figura 4.2 : Distribucion de los pacientes VIH + segun CDC**

**DISTRIBUCION VIH + SEGUN CATEGORIA CLINICA.**

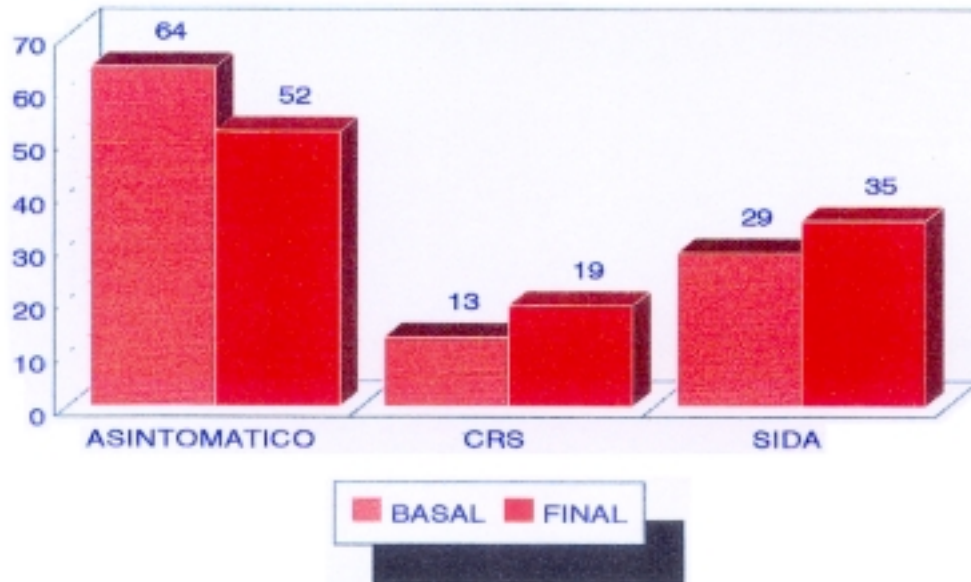


Figura 4.3 : Distribución de los 106 pacientes VIH +, según su categoría clínica.

**AISLAMIENTOS - FRECUENCIA GLOBAL**



Figura 4.4 : Descripción de las Tasas de portadores levaduriformes (Sintomáticos y/o Asintomáticos) en población VIH+ vs. VIH-.

### MICOSIS - FRECUENCIA GLOBAL

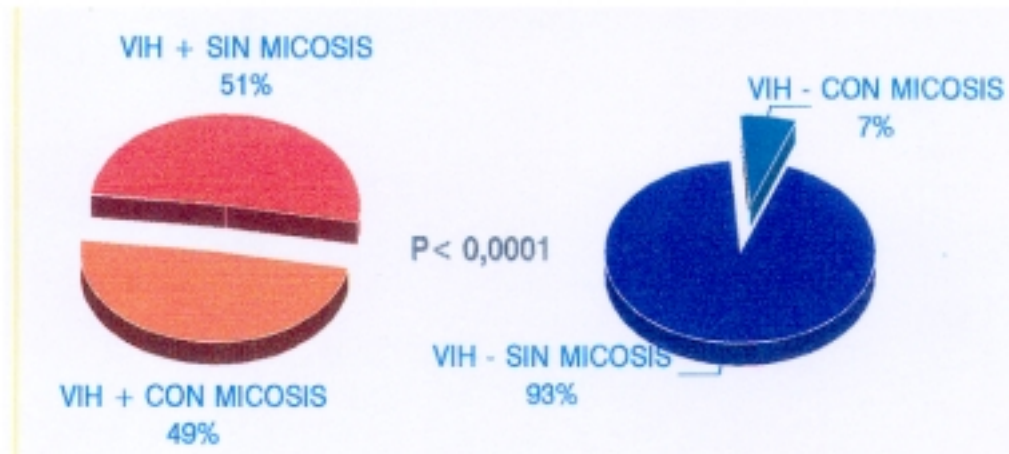


Figura 4.5 : Frecuencia de las Micosis, en los grupos VIH+ vs. VIH-.

### CATEGORIA CLINICA - VIH + CON MICOSIS

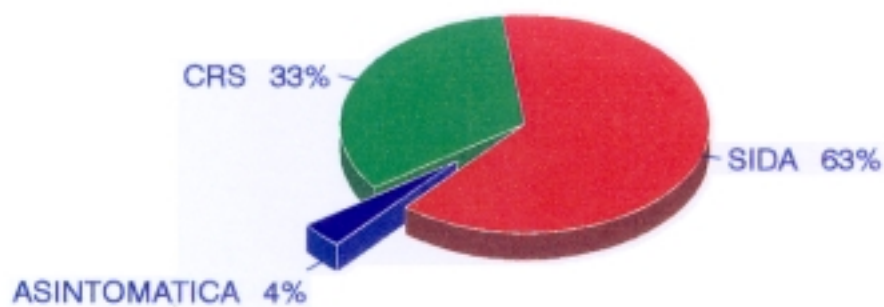


Figura 4.6 : Distribucion por categoria clinica de los 52 pacientes VIH + con Micosis.

### VIH + CON MICOSIS POR CATEGORIA CLINICA

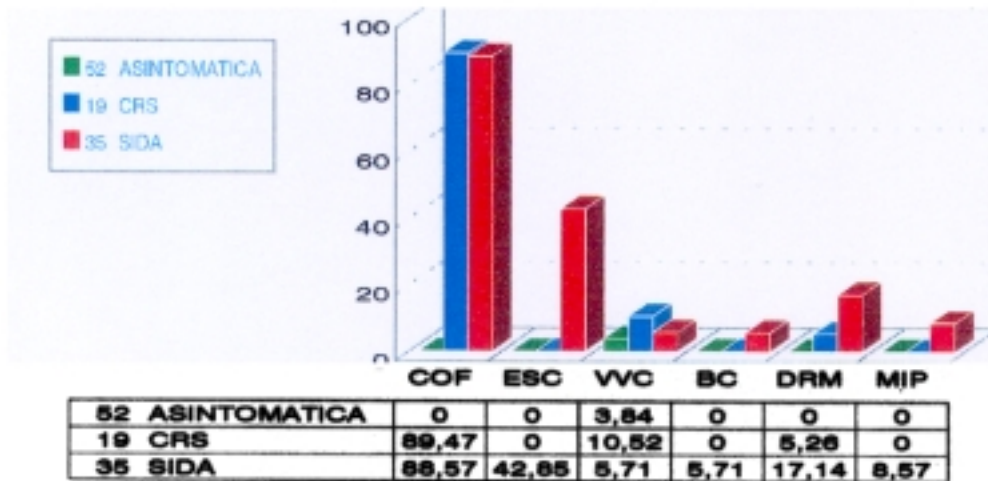


Figura 4.7 : Distribución de la Micosis en VIH + por categorías clínicas.

### FORMAS CLINICAS DE MICOSIS

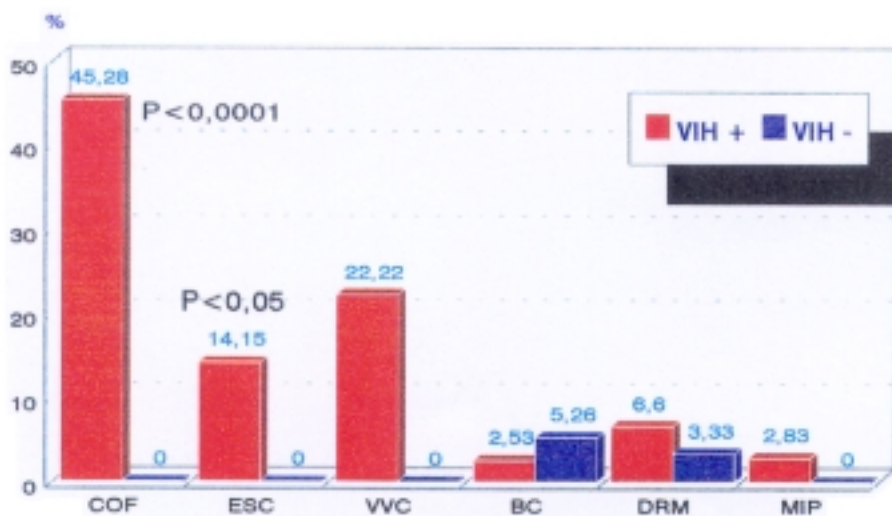


Figura 4.8 : Formas clínicas y frecuencias de presentación de micosis en población VIH + Y VIH -



Figura 4.9. Candidosis orofaríngea

### RELACION MICOSIS Y CD4

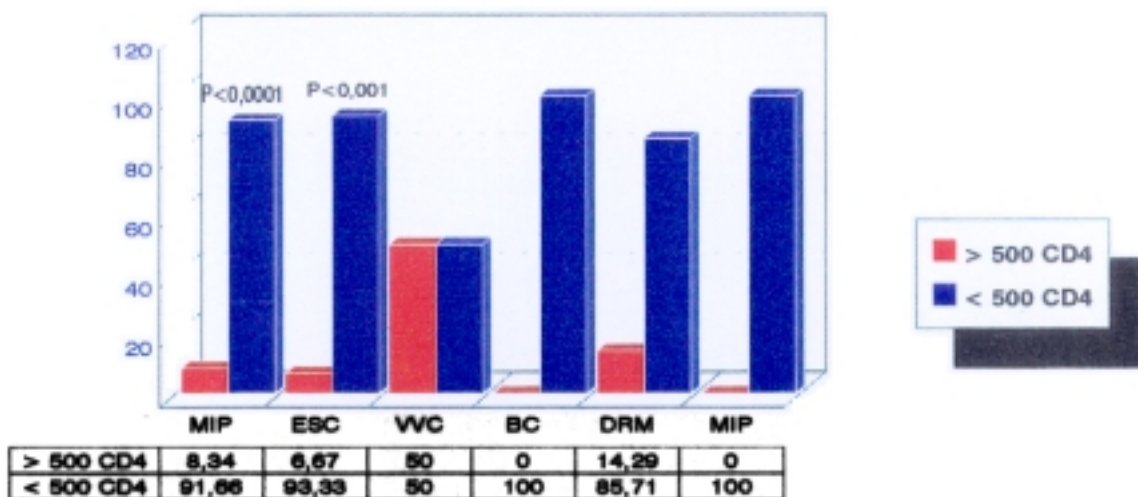


Figura 4.10 : Relación entre Micosis diversas y contaje CD4.

### RELACION MICOSIS - B.2 MICROGLOBULINA

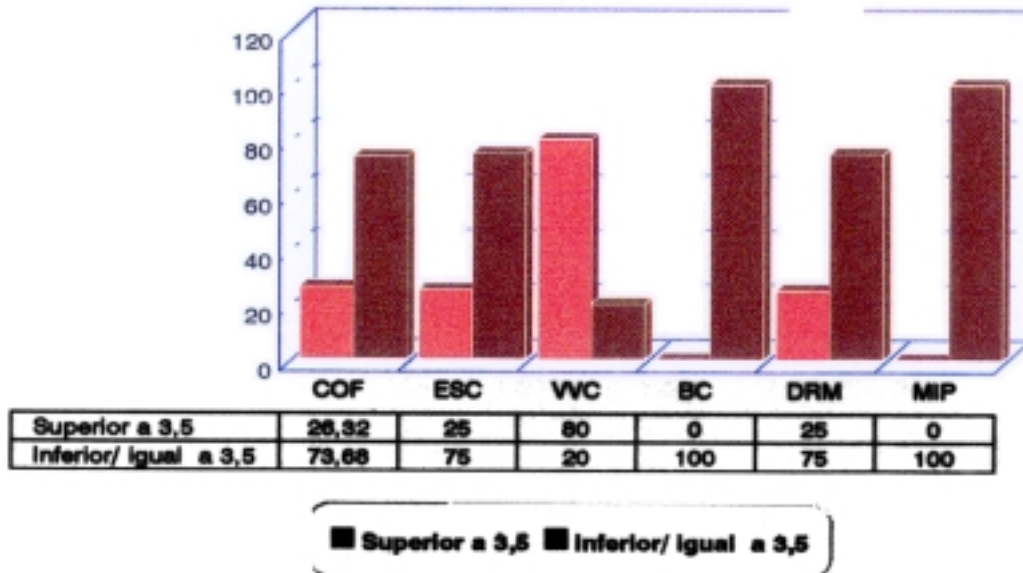


Figura 4.11 : Relación entre diversas Micosis y B.2 microglobulina, en VIH +

### RELACION MICOSIS - ANTIGENO P.24

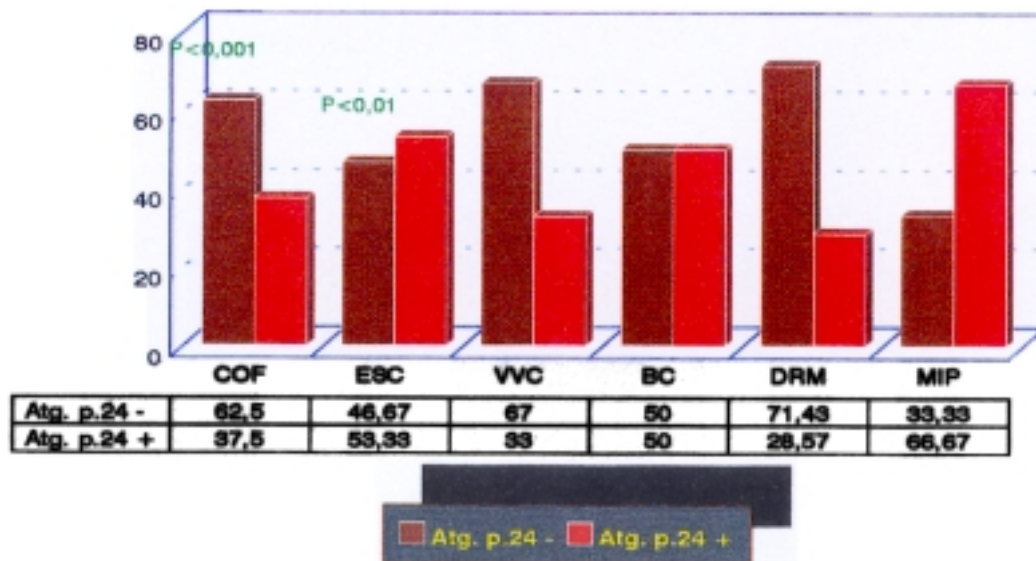


Figura 4.12 : Relación entre diversas Micosis y Antígeno p.24. en VIH +

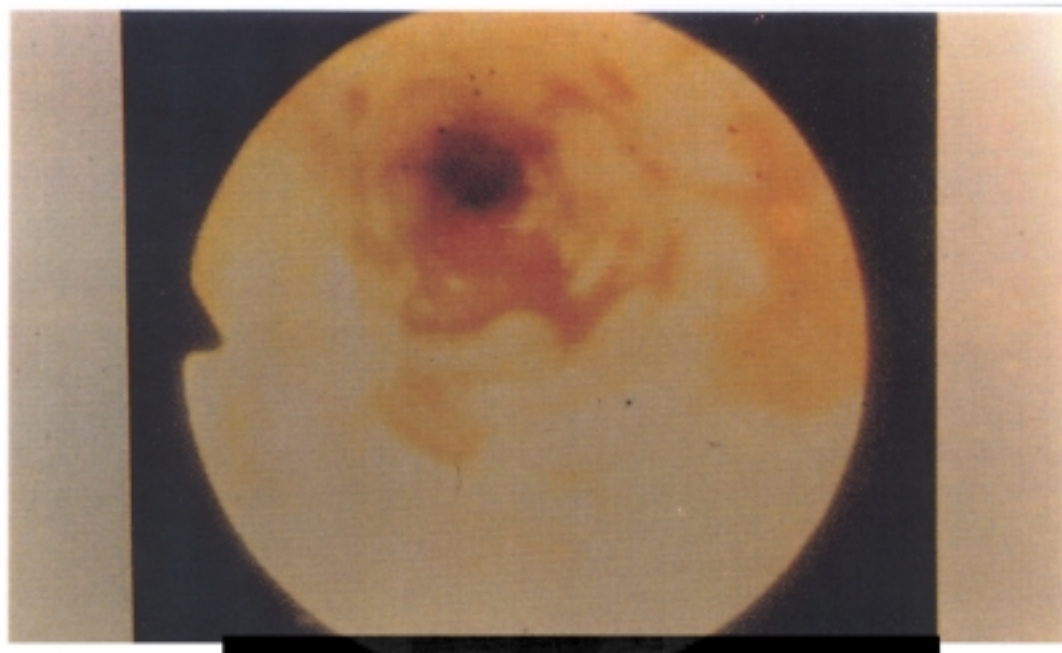


Figura 4.13. Endoscopia de Esofagitis candidiásica

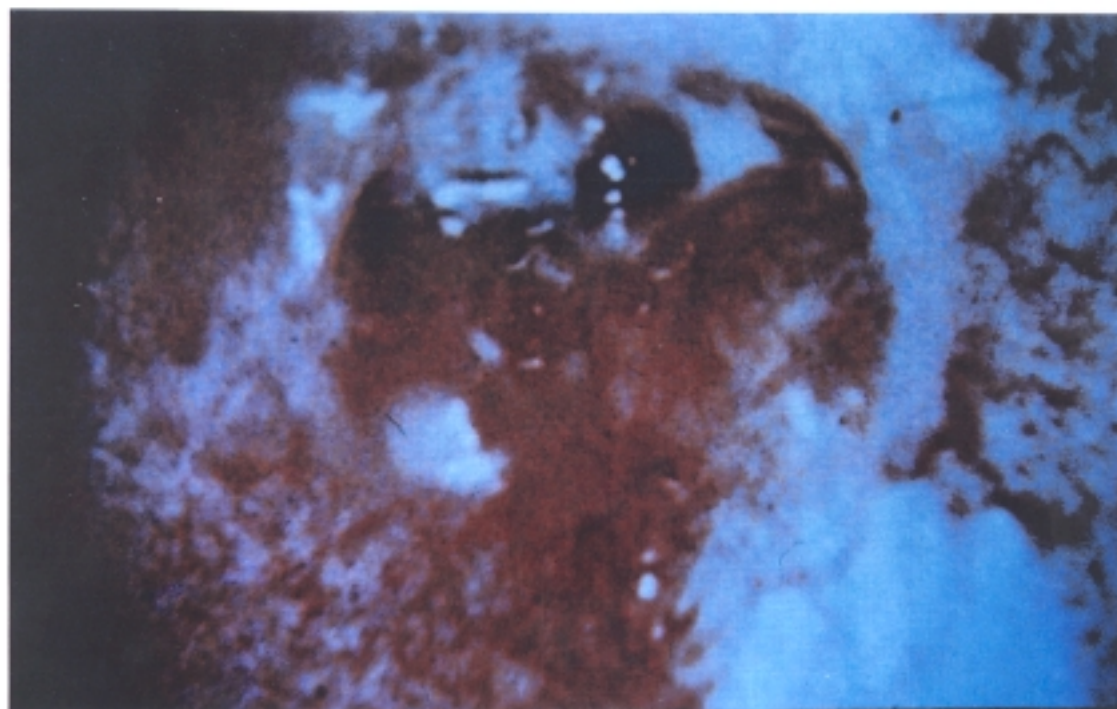


Figura 4.14. Vaginitis candidiásica



Figura 4.15 Balanitis candidiásica

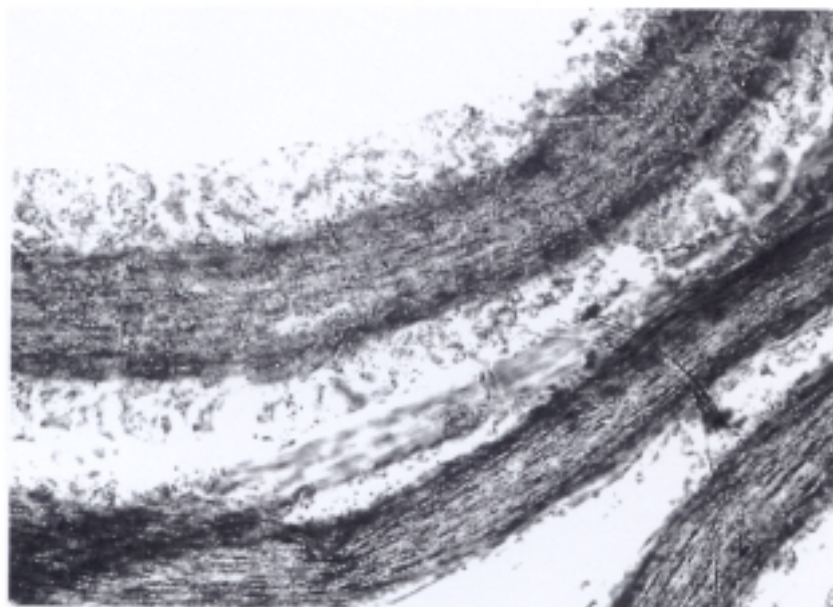


Figura 4.16. Piedra blanca genital. Examen de pelo escrotal con KOH (x 400)



Figura 4.17. Tiña corporis por *E. floccosum*

### COLONIZACION - FRECUENCIA GLOBAL

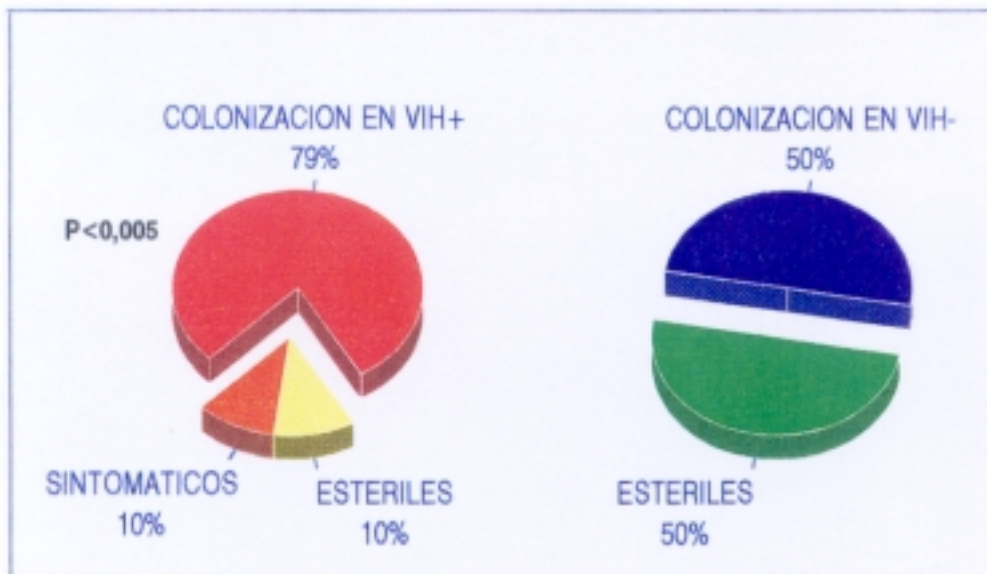


Figura 4.18 : Frecuencias de Colonización Cutaneo/mucosas por Levaduras en los grupos VIH+ vs. VIH-

## FRECUENCIAS DE COLONIZACION SUPERFICIAL

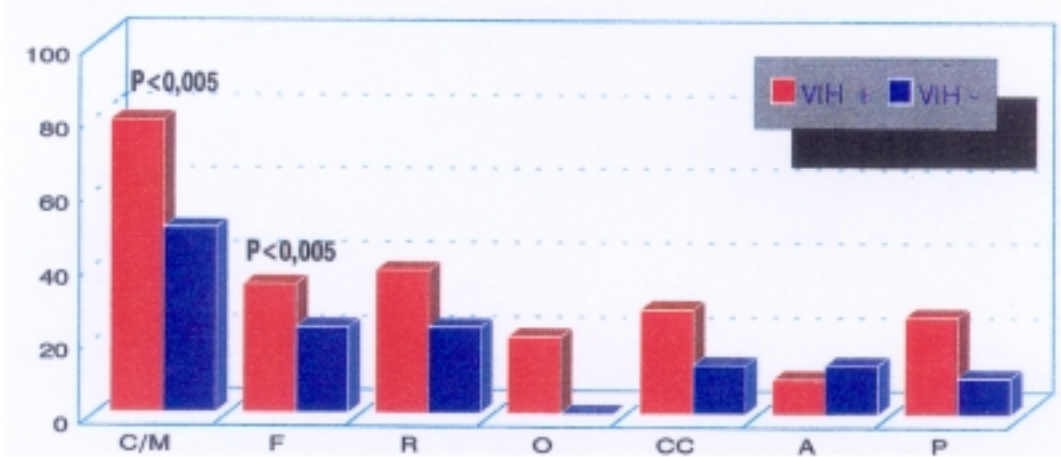


Figura 4.19 : Formas de Colonización superficial y frecuencias.  
(C/M: Cutaneomucosas, F: Faríngea, R: Rectal, V: Vaginal, O: Orina, C.C: Cuero cabelludo, A: Axila y P: Pubis.)

## COLONIZACION SUPERFICIAL Y CD4.

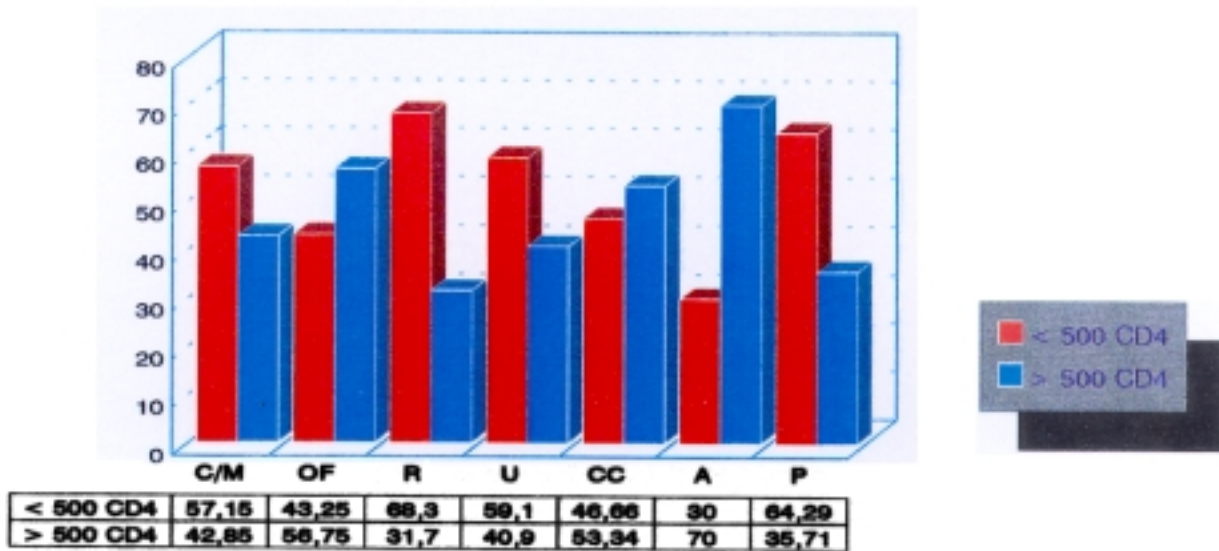


Figura 4.20 : Relación entre la colonización superficial y CD4.

### COLONIZACION SUPERFICIAL Y B.2 MICROGLOBULINA

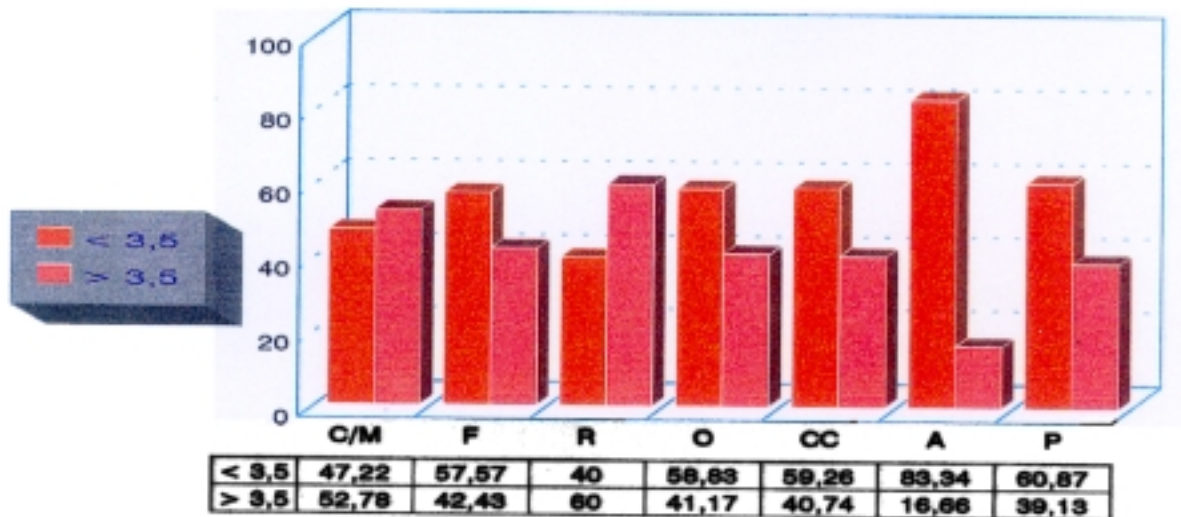


Figura 4.21 : Relación entre Colonización superficial y B.2 Microglobulina.  
 (C/M:Cutaneomucosas, F: Faringea, R: Rectal, V: Vaginal, O: Orina, C.C: Cuero cabelludo, A: Axila y P: Pubis.)

### COLONIZACION SUPERFICIAL Y ANTIGENO P.24

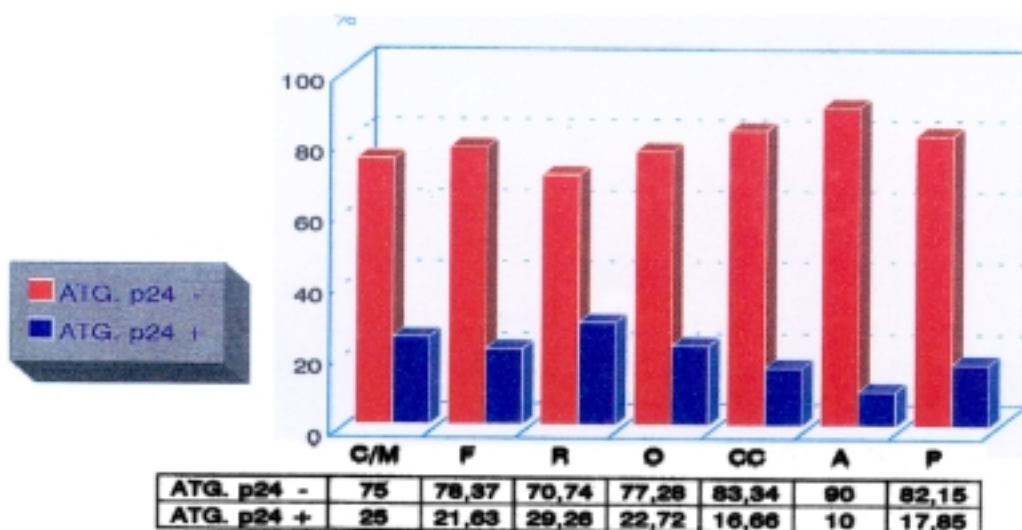


Figura 4.22 : Relación entre Colonización superficial y Antígeno p.24.  
 (C/M:Cutaneomucosas, F: Faringea, R: Rectal, V: Vaginal, O: Orina, C/C: Cuero cabelludo, A: Axila y P: Pubis.)

### COLONIZACION POR GRUPOS CDC.

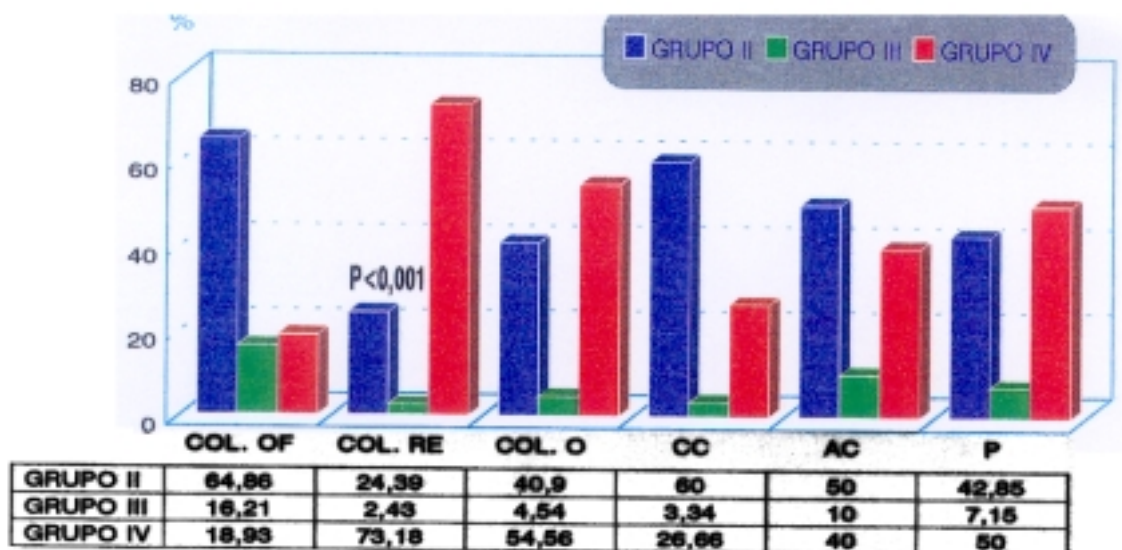


Figura 4.23 : Distribución por grupos del CDC. de los individuos VIH + con las diversas Colonizaciones.

## **V.- DISCUSIÓN**

**1.- PREVALENCIA DE LAS MICOSIS EN LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA**

**2.- PREVALENCIA DE LA COLONIZACIÓN CUTANEOMUCOSA POR LEVADURAS EN LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA**

**3.- RELACIÓN ENTRE COLONIZACIÓN E INFECCIÓN POR LEVADURAS EN LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA**

## 1- PREVALENCIA DE LAS MICOSIS EN LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA

Es bien conocida que las infecciones fúngicas contribuyen de forma importante a la morbi-mortalidad de la población inmunocomprometida (151), en especial en individuos con infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana, donde factores tales como el empleo de catéteres centrales para farmacoterapia y/o nutrición parenteral, uso de drogas inductoras de neutropenia como zidovudina o ganciclovir, así como la prevención de otras infecciones oportunistas (*P. carinii* o *M. tuberculosis*), favorecen el desarrollo de las micosis.

De hecho estudios retrospectivos en pacientes con SIDA en EEUU y África, muestran que al menos el 58-81% de los mismos han padecido una o varias infecciones fúngicas durante los pródromos del síndrome o durante el mismo (94).

Sin embargo, existe el problema de que el seguimiento de las micosis en las definiciones de SIDA está algo limitado por la falta de comunicación ya que frecuentemente solo se anota el primer criterio definitorio del síndrome, lo que lleva según (94) a la necesidad de realizar estudios prospectivos sobre todo en el continente europeo, con dicho fin se llevó a cabo el estudio prospectivo del doctorando, donde el 89,47% de los individuos con CRS y el 94,28% de los SIDA presentaron una o varias micosis durante los 3 años del estudio, con una diferencia significativa con respecto a la población seronegativa ( $P < 0,0001$ ). Es más, al menos el 89,47% y el 88,57% de nuestros pacientes con CRS y SIDA presentaron candidosis orofaríngea, mientras que solamente el 8,57% desarrollaron micosis invasiva y/o diseminada. De hecho, el 5,72% de nuestros "casos sida" desarrollaron criptococosis, mientras que en EEUU, dicha patología ha aumentado en un 50% en un corto período de tiempo, y se espera que aumente más en el futuro, en la medida que irán disminuyendo las infecciones causadas por *P. carinii* y *M. tuberculosis*, debido a una prevención más efectiva (152).

Sin embargo, las más importantes en nuestro medio, desde el punto de vista práctico, son : **la candidosis** (por ser la más común, sucediendo candidosis mucocutáneas en más del 90% de los individuos VIH seropositivos a lo largo del curso de su infección, datos que coinciden con los de Wheat (87) y la **criptococosis** (por ser la más letal).

### **CANDIDOSIS**

Es la infección primaria o secundaria de: piel, membranas mucosas, y menos comúnmente de órganos internos, causada por hongos levaduriformes del género *Candida*, de los que *C. albicans* es la principal especie patógena (153), siendo además la más frecuente en infección VIH; mientras que otras especies como *C. glabrata* se suele encontrar en el contexto de un tratamiento previo con imidazoles o triazoles.

En la muestra del doctorando, las infecciones por *Candida* fueron las micosis más frecuentes, afectando al 89,47% de CRS y al 94% de los SIDA, coincidiendo con el 80-90% de otros autores ( 94,127). Dichas infecciones se asume que son de origen endógeno y causadas por *C. albicans*, a través de la contaminación con el reservorio gastrointestinal, sin embargo no se debe olvidar la posibilidad de una fuente exógena: contacto sexual o jeringuillas contaminadas (154).

Las manifestaciones clínicas de la infección por *Candida* están relacionadas con la severidad del déficit inmune subyacente. Sin embargo, en la muestra analizada y coincidiendo con Odds y Pomerantz (154-155) las formas clínicas más comunes eran las mucosas : orofaríngea, esofágica y vaginal; afectando respectivamente al 45,28%, 14,15% y al 22,22% de los adultos seropositivos para el VIH incluidos. No obstante, las formas: cutánea, ungueal y profunda (pulmonar, meníngea, peritoneal y visceral) se documentan rara vez (154), en

nuestro caso, 6,60% de los individuos seropositivos tuvieron dermatomicosis (NS) y 0,94% candidemia (NS).

Finalmente la mezcla de especies de *Candida* como agentes colonizantes e infectantes en pacientes con CRS y SIDA, puede diferir de la que se encuentra en la población sana. En la población analizada, sí existía, de forma significativa ( $P < 0,005$ ) mayor incidencia de colonización en individuos seropositivos para el VIH que en seronegativos, no existía sin embargo en lo que respecta a las especies aisladas, siendo en ambas poblaciones *C. albicans* la más prevalente (NS), a excepción de *C. parapsilosis* que se asociaba a individuos seronegativos ( $P < 0,01$ ).

Korting y colaboradores (156), encontraron que los aislamientos en pacientes con enfermedad más avanzada, son más resistentes a algunos antifúngicos, de hecho se ha sugerido un incremento en los pacientes con SIDA, de serotipo B de *C. albicans* (serotipo normalmente asociado a resistencia a fluocitosina); ésto quizás obedezca a la selección natural de cepas por la inmunosupresión de la infección viral y el empleo de antifúngicos (154). Nosotros no hemos realizado el serotipaje de las especies de *C. albicans* aisladas, con lo que no podemos corroborar esos datos.

### ***Candidosis orofaríngea***

Su importancia reside en su frecuencia y por ser, en ocasiones, el síntoma de manifestación de una infección VIH silente, y aunque no está incluido en la definición de SIDA del CDC, sí lo está como SIGNO MENOR de las definiciones revisadas por la OMS (157).

Su frecuencia varía, según distintas revisiones:

a) en el síndrome de inmunodeficiencia, desde el 45% al 95% así:

\*el 45% de 6345 pacientes con SIDA americanos recolectados por Welik entre 1983-1985, con otras enfermedades diagnosticadas de SIDA presentaban candidosis oral (152)

\* en el 75% de los SIDA según Torssander (121)

\* en el 95% de Sida según Klein (97)

\*En un estudio americano que incluía a enfermos con SIDA ADVP y ADVP/HOMOSEXUALES el 95% tenían candidosis oral (158-159)

\*mientras una prevalencia en torno al 94% en SIDA HOMOSEXUAL/BISEXUAL (160)

\*Sin embargo la prevalencia era igual o más alta en pacientes con SIDA en Haití y África que la de los Norteamericanos (161-163).

b) pero en la población global con infección VIH:

\* Valle (164) demostró una asociación significativa ( $P < 0,0001$ ) entre la candidosis orofaríngea y la infección VIH (66,6% de VIH+ vs 9,8% VIH-) incluyendo su población sídica, CRS y linfadenopatía. Pero ningún paciente VIH sintomático se vió libre de candidosis oral durante el seguimiento.

\* Según el estudio prospectivo llevado a cabo, reflejaba una incidencia de candidosis orofaríngea del 88,88% de los individuos del grupo IV del CDC incluidos ( $P < 0,00001$ ), y concretamente del 89,47% y del 88,57% de CRS y SIDA de la muestra respectivamente ( $P < 0,00001$ ), coincidiendo con las cifras de la mayoría de los autores referidos anteriormente, pero difería de Welik (152), quizá porque éste último presentaba una estimación probablemente baja, debido al limitado período de tiempo de recolección y a la falta de seguimiento, ya que en el seguimiento aumenta la frecuencia de candidosis oral. Además como era lo previsible, los resultados del doctorando, reflejaban de forma significativa ( $P < 0,0001$ ), mayor predisposición de la

población con "infección VIH", a padecer candidosis orofaríngea (48/106 vs 0/30), y esto pudiese obedecer, según Stevens (127) a las siguientes razones:

- los trastornos del sistema defensivo local/general,
- la antibioterapia para infecciones documentadas o sospechosas por bacterias o protozoos (ej trimetoprim y sulfametoxazol) predisponen a la infección por *Candida* (165)
- la práctica oro-genital del sexo, más habitual en homosexuales, puede favorecer microtraumas en las mucosas y permitir la infección.

Concretamente, en el presente trabajo, aunque de los casos de candidosis oral, el 83,33% eran ADVP, el 8,33% homo/bisexuales y el 6,70% eran heterosexuales, no existía diferencia significativa entre los grupos y por lo tanto tendrían mayor razón de peso las dos primeras explicaciones en lo que se refiere a la mayor prevalencia de candidosis en mucosas.

### **Etiología de la candidosis orofaríngea**

Se han descrito infecciones por levaduras distintas a *C. albicans* (155), y dentro de las *C. albicans* se han aislado distintos biotipos antes y después del tratamiento con azoles (155). Sin embargo, no existe ninguna correlación entre los distintos biotipos y: las formas clínicas del candidosis oral, estadio del CDC, ni contaje de CD4 (155,166); pero el aclaramiento de las lesiones sí se correlacionaba con el contaje absoluto de CD4 (155,166).

En la serie del doctorando el 99% de los casos, en el momento del diagnóstico, obedecían a *C. albicans*, de modo que el único caso por *C. glabrata* aconteció en un enfermo sin historia de colonización previa ni farmacoterapia.

### **Clínica de la candidosis oral**

La candidosis orofaríngea es a menudo asintomática. Otros refieren la presencia de placas blancas en la boca o garganta, sabor desagradable o dolor.

A la exploración clínica existen 4 formas (167):

- la forma más común, como apoyan los hallazgos del doctorando, es la pseudomembranosa (placas blanquecinas o erosiones, que se remueven de la mucosa oral dejando una superficie eritematosa).

- sin embargo otras formas de candidosis tenemos:

-la atrófica (o eritematosa), segunda en frecuencia, es una lengua roja depapilada semejante a la postantibioterapia

-la hiperplasia (168), son placas blanquecinas que no se pueden remover,

-la queilitis angular

aunque en estados avanzados podemos encontrarlos con la afectación florida y multifocal de toda la cavidad (169-171).

### **Diagnóstico de la candidosis orofaríngea**

Se requiere correlacionar los síntomas y/o signos clínicos, varios métodos microbiológicos y si es necesario confirmación histológica (172). Debido a que *C. albicans* es un comensal normal de orofaringe, el cultivo de la cavidad bucal, tiene un valor limitado en el diagnóstico. Sí es verdad que, en la serie del doctorando, el cultivo positivo con escaso número de colonias (<30 por placa) y examen directo negativo correspondía a bajo número de elementos fúngicos por campo y a colonización; mientras que cuando el examen directo era positivo se correlacionaba con cultivos de más de 30 colonias/placa y por lo tanto con la presencia de un elevado número de elementos fúngicos e infección. El método usado, para confirmar la presencia de blastosporas y/o pseudohifas en las extensiones obtenidas de las lesiones, fue la preparación en fresco con KOH; aunque existen otros como el blanco de calcofluor, o tinción de Gram o Giemsa. La presencia en los cortes histológicos de levaduras y/o pseudohifas junto con infiltración inflamatoria es una fuerte evidencia a favor de patogeneidad (172). Se debe realizar diagnóstico diferencial con:

- **leucoplasia vellosa** vista también en pacientes con infección VIH, se diferencia por su presentación en los bordes laterales de la lengua, su apariencia espiculada y su resistencia al arrancamiento.
- **aftas:** a) mínimas recurrentes en la boca en individuos inmunocompetentes y SIDA, suelen ser pequeñas, autolimitadas y raramente dan dolor y progresan (a hipofaringe o esófago); mientras que, b) úlceras mayores de 1 cm de diámetro sí son dolorosas, llegan a hipofaringe y esófago y no afectan a inmunocopententes pero sí a Sida (173).
- **Xerostomía, Sarcoma de Kaposi, Herpes simplex, etc**

#### **Momento de presentación de la candidosis orofaríngea**

Puede aparecer en cualquier momento de la infección VIH, pero característicamente ocurre como una de las primeras manifestaciones de enfermedad, que precede a otras infecciones oportunistas o al sarcoma de Kaposi (24,97,168,174). De hecho, en la muestra analizada por el doctorando, se asociaba la presencia de COF a distintas infecciones oportunistas, de ellas las más significativas resultaron ser: micobacteriosis ( $P < 0,0001$ ), criptosporidiasis intestinal ( $P < 0,05$ ), neumonía por *P. carinii* ( $P < 0,001$ ), infección por *Citomegalovirus* ( $P < 0,001$ ), esofagitis candidiásica ( $P < 0,00001$ ) y dermatomicosis ( $P < 0,05$ ); afectando cada una de ellas al 31,25% , 8,33%, 18,75%, 16,66%, 31,25% y 12,5% respectivamente de los pacientes con candidosis oral. Es más, analizando el doctorando, el valor pronóstico del candidosis oral en el desarrollo posterior a: esofagitis candidiásica, dermatomicosis, infección por *Virus Herpes simplex*, infección por *Citomegalovirus*, vaginitis candidiásica y balanitis candidiásica, durante el período de seguimiento, observó un riesgo relativo: mayor de 100, 6,6, 2,1, mayor de 100, 2,5, mayor de 100, respectivamente, superior en la población con candidosis orofaríngea a la que no presentaba candidosis oral. De todos estos hallazgos, aquellos que por el tamaño más numeroso de la muestra, los resultados

debían de obedecer a algo más que al azar fueron la esofagitis candidiásica ( $P < 0,001$ ) y la dermatomicosis ( $P < 0,05$ ).

También múltiples estudios prospectivos y retrospectivos, apoyan que la aparición de candidosis orofaríngea es un indicador incipiente de SIDA (175), siendo en etapas iniciales un factor de RIESGO Y MAL PRONÓSTICO:

-Así según Plettenberg (176), existía una alta correlación entre candidosis oral y progresión a SIDA, desarrollando sida, en dicho estudio, el 45% de los VIH con C.O. y solamente el 5,9% de los VIH sin C.O, durante las 42 semanas que duro el estudio prospectivo, sin embargo por el pequeño número de la muestra no se obtuvo ninguna relevancia estadísticamente significativa.

-Según Drouet & Dupont (96), la combinación de candidosis orofaríngea y cifras de CD4 inferiores a 400/mm<sup>3</sup> era un marcador real del avance de la infección VIH y el riesgo de progresión a SIDA en 3 años era del 90%.

-Klein y cols (97) compararon individuos con candidosis oral, linfadenopatía generalizada y cocientes invertidos CD4/CD8, con pacientes con los dos últimos alterados, y del primer grupo, más del 50% desarrollaron SIDA en un plazo de 12 meses; y del grupo segundo : ninguno

-En el estudio prospectivo del doctorando, los 48 individuos con candidosis orofaríngea, 31 tenían sida (64,58%), sin embargo en 26 de ellos coexistieron ambos diagnósticos, mientras que en 5 primero se produjo la candidosis oral, desarrollando SIDA tras un intervalo de tiempo medio de 10,17 meses  $\pm$  3,61, lo que equivalía a un riesgo relativo a desarrollar sida 3 veces mayor en la población seropositiva con candidosis oral que la que no presentaba dicha micosis.

Otros confirmaron estos hallazgos, incluyendo progresión a Neumonía por *P. carinii* en VIH (98-99); en el caso del doctorando, aunque existía una asociación significativa entre

ambas patologías, no se pudo valorar el riesgo relativo de progresión a dicha neumonía, por coincidir en el tiempo ambos diagnósticos.

Existen distintas razones para explicar por qué el hallazgo de candidosis orofaríngea puede ser un factor de riesgo para desarrollar SIDA

1).- Puede que se comporte la candidosis orofaríngea en estos pacientes VIH+ como un epifenómeno de otros hallazgos que se han demostrado como factores predictores independientes para el desarrollo del SIDA como es la deplección de CD4, B2 microglobulina y niveles de Atg p24 (177). De hecho varios autores, en el pasado, han reflejado la correlación entre candidosis oral y parámetros inmunológicos (166,175-176).

-Según Plettenberg (176), sobre su estudio prospectivo llevado a cabo en 29 individuos con infección VIH, la presencia de candidosis oral indicaba la existencia de una inmunodeficiencia moderada a severa, así dicha micosis se asociaba significativamente a contejo de CD4 < 400/mm<sup>3</sup> (P<0,05), a razón CD4/CD8 inferior a 0,5 (P<0,05) y a valores de neopterinina superiores a 20 nmol l<sup>-1</sup> (P<0,05).

-Según Kaslow (175): en un estudio de cohortes prospectivo multicéntrico, la aparición de candidosis orofaríngea se correlacionaba con: inmunodeficiencia avanzada, pero mientras que el *P. carinii* se correlacionaba con contejo CD4< 200/mm<sup>3</sup> la candidosis orofaríngea se correlacionaba con contejo de CD4 entre 400-700/mm<sup>3</sup>. Esta observación confirma un hallazgo clínico, y es que las infecciones mucosas por *Candida spp* en VIH+ requieren una muy leve reducción de CD4.

-También Bruatto (166) demostró la asociación significativa entre candidosis oral y el contejo de CD4, asociando valores inferiores a 200/mm<sup>3</sup> a la forma pseudomembranosa, mientras que la forma atrófica se asociaba a valores superiores (P<0,008).

-En el caso del doctorando, se encontró que la media de linfocitos CD4 en la candidosis orofaríngea ( $234,68 \pm 11,38$ ) era significativamente menor a la de VIH seropositivos: sin candidosis oral ( $P < 0,001$ ), a los portadores levaduriformes asintomáticos transitorios y/o permanentes ( $P < 0,05$ ) y a los estériles faríngeos ( $< 0,005$ ), asociándose significativamente la presencia de candidosis orofaríngea a valores inferiores a  $500/\text{mm}^3$  ( $P < 0,0001$ ) y sobre todo a  $< 200/\text{mm}^3$  ( $P < 0,00001$ ).

De hecho en nuestra muestra el 78% de VIH+ con cifras basales  $< 400/\text{mm}^3$  desarrollaron candidosis orofaríngea de forma significativa ( $P < 0,001$ ), en un intervalo de tiempo de  $16,42 \text{ meses} \pm 1,69$ , con un VPP de 78%, VPN 88% y un RR 6,4 a desarrollar candidosis oral.

CD4/CD8: su valor medio en la población con candidosis orofaríngea ( $0,31 \pm 0,02$ ) fue significativamente menor que en los VIH+: sin candidosis oral ( $P < 0,01$ ), los portadores faríngeos asintomáticos ( $P < 0,05$ ) y los estériles faríngeos ( $P < 0,005$ ). Asociándose el valor menor o igual a 0,5 a la presencia de candidosis oral ( $P < 0,0001$ ); es más, individuos con infección VIH con razón CD4/CD8 inferior o igual a 0,5, tenían de forma significativa ( $P < 0,05$ ), un riesgo de desarrollar candidosis orofaríngea en un intervalo medio de tiempo de  $19,31 \pm 0,45$  meses, cuatro con cinco veces mayor que los que presentaban valores superiores a 0,5, con un VPP 27% y VPN del 94%.

La IgA sérica media ( $337,40 \pm 12,21 \text{ mgr}\%$ ) era significativamente superior a la correspondiente a la población seropositiva: sin candidosis oral ( $P < 0,05$ ), a los portadores faríngeos asintomáticos ( $P < 0,05$ ) y a los estériles faríngeos ( $P < 0,01$ ).

La B2 microglobulinemia sérica media en los individuos con infección VIH con candidosis orofaríngea ( $4,43 \pm 0,03$ ) resultó ser significativamente superior a los casos sin candidosis oral ( $P < 0,05$ ), a los portadores asintomáticos ( $P < 0,05$ ) y a los estériles faríngeos ( $P < 0,01$ ), asociándose significativamente la presencia de dicha micosis a valores superiores a 3,5 ( $P < 0,001$ ).

La antigenemia p24 resultó positiva en el 37,50% de los casos de candidosis orofaríngea ( $P < 0,001$ ).

2) Además en algunas ocasiones la búsqueda de un criterio definitorio de SIDA como es la candidosis esofágica en individuos con candidosis orofaríngea no es posible; y sin embargo en pacientes con alto riesgo de SIDA la presencia de candidosis oral es un marcador fuerte y de confianza de la presencia de candidosis esofágica así:

- el 100% de los cepillados se visualizaron *Candida* spp
  - de ellos el 80% con histología positiva;
- sin embargo no hubo correlación con los síntomas esofágicos.

### **Evolución clínica y micológica de la candidosis orofaríngea**

Según el estudio del doctorando, en el curso de la candidosis orofaríngea, se producía una evolución satisfactoria (ausencia de síntomas clínicos y mejoría de los resultados micológicos: esterilización o disminución en el conteo de colonias con exámenes directos negativos) cuando se instauraba tratamiento con zidovudina ( $P < 0,05$ ), mientras que la ausencia de tratamiento antifúngico previo o durante los cortes-control, preservaba el cuadro clínico micológico (clínica más cultivo masivo con examen directo positivo) de candidosis oral de forma significativa ( $P < 0,0001$  y  $P < 0,00001$ , respectivamente).

### ***Esofagitis candidiásica***

La frecuencia de presentación en la infección VIH ,varía de unos autores a otros, pero por ejemplo:

- en el 10% de los casos comunicados al CDC (152)
- en el 25% de los casos ADVP VIH+ de EEUU (159)
- el 27% de los nativos SIDA de Africa occidental infectados con el VIH-2 (162)
- el 67-76% de los haitianos con SIDA (178)
- en la serie de Selik (179), la incidencia de candidiasis esofágica fue significativamente menor en homosexuales no adictos a drogas por vía parenteral (8,5%) y significativamente mayor en homosexuales adictos a drogas por vía parenteral (10%), heterosexuales advp de ambos sexos (15%) y receptores de productos sanguíneos (19%), mientras que en la serie del doctorando, aunque presentaran esofagitis: 13 advp, 1 homosexual y 1 heterosexual, no existía diferencia significativa, quizá se deba a diferencias raciales ya que en la serie de Selik había individuos de raza negra.
- en la serie motivo del doctorado, existía una asociación significativa ( $P < 0,05$ ) de la esofagitis candidiásica a la infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana tipo 1, resultando afectados el 14,15% de los mismos, lo que representaba el 27,7% de los pertenecientes al grupo IV ( $P < 0,00005$ ) y el 42,85% de los casos sida (15/35) ( $P < 0,00001$ ).

#### **Clínica de la candidosis esofágica**

Las lesiones candidiásicas esofágicas pueden ocurrir junto con las orales o presentarse aisladamente, se acompañan de disfagia, odinofagia y dolor retroesternal; aunque

la falta de los mismos en un paciente con SIDA y candidosis oral no excluye afectación esofágica (180).

Es notable, que tienden a persistir dicha candidosis y, aunque teóricamente, según Stevens (127), pueden producir sangrado gastrointestinal y perforación con mediastinitis y diseminación, ésta es rarísima, asemejando en ello a la candidosis mucocutánea crónica (94).

### **Diagnóstico de Candidosis esofágica**

Se puede establecer un diagnóstico de presunción desde el punto de vista clínico y radiológico. Aproximadamente el 50% de los estudios radiológicos baritados son normales en candidosis esofágica (181). Sin embargo en dichos estudios radiológicos el hallazgo de los defectos de replección producidos por las placas densas pueden colaborar en el diagnóstico de sospecha ya que las erosiones y ulceraciones son más inespecíficos ya que pueden corresponder a herpes, citomegalovirus, micobacterias, úlceras aftosas, sarcoma de Kaposi, o incluso a yatrogenia (como con la zidovudina por daño local directo en la mucosa esofágica tras la administración oral) (182).

Aunque para el diagnóstico de confirmación es imprescindible la endoscopia, donde la inspección revelará placas densas o parcheadas con eritema, erosiones y en ocasiones ulceraciones de la mucosa. Se confirmará con la observación en el examen directo de blastosporas y/o pseudohifas en las extensiones y biopsia de las placas y mucosas teñidas con PAS y/o metenamina plata (109). Sin embargo, está por resolverse hasta que punto es necesaria la endoscopia para el diagnóstico de esofagitis en estos pacientes, ya que no todos los investigadores han confirmado el alto grado de correlación con la candidosis orofaríngea, que algunos han comentado. Una aproximación razonable (87) sería tratar a estos pacientes con candidosis orofaríngea y síntomas esofágicos, y la endoscopia sería considerada en pacientes con síntomas esofágicos pero sin candidosis oral o en pacientes con síntomas

esofágicos y candidosis oral que no respondiesen al tratamiento oral durante 8 días con el fin de descartar otras patologías. En el caso del estudio realizado, motivo de tesis, el 53,33% de los diagnósticos de esofagitis candidiásica se llevaron a cabo con endoscopia y estudio anatomo-micológico.

### Momento de presentación de esofagitis candidiásica

Aunque es infrecuente, se han descrito episodios transitorios de candidosis esofágica en asociación con la infección primaria por VIH (183-186), quizá su presencia obedezca a una inmunodepresión transitoria profunda en la infección aguda por VIH (186) y a la progresión rápida a otras infecciones definitorias de SIDA (178,187). De hecho en la muestra analizada, se asociaba de forma significativa a *Micobacteriosis* (6/15,  $P < 0,05$ ); *neumonía por P. carinii* (4/15,  $P < 0,05$ ); *infección por Virus Herpes simplex* (4/15,  $P < 0,001$ ); *infección por Citomegalovirus* (4/15,  $P < 0,05$ ), pero sobre todo, al *candidosis oral* (15/15,  $P < 0,00001$ ).

En el momento del diagnóstico de la esofagitis el comportamiento de la candidosis orofaríngea era:

11 casos: con clínica+micología coincidente

8, con clínica florida + cultivo masivo + examen directo positivo (sin tratamiento coexistente con ketoconazol)

3, con clínica ligera + cultivo ligero + examen directo negativo (iniciando pauta de ketoconazol)

4 casos: asintomáticos + colonización ( $< 30$  UFC/placa) + examen directo negativo (tratamiento completo con ketoconazol).

Es más, analizando el doctorando el valor pronóstico del candidosis oral en el desarrollo posterior de esofagitis tenía un VPP 36%, VPN 100%, PD (75%) y un Riesgo Relativo mayor de 100 a desarrollar dicha esofagitis candidiásica ( $P < 0,001$ ), durante un intervalo de tiempo de  $11,01 \pm 0,99$  meses.

Coincidiendo con lo esperable, la situación inmunológica de los individuos con esofagitis, era bastante precaria, siendo:

-CD4: su media ( $178,53/\text{mm}^3 \pm 10,21$ ) significativamente menor ( $P < 0,001$ ) que en seropositivos sin dicha micosis, asociándose con valores inferiores a  $500/\text{mm}^3$  ( $P < 0,001$ ), a expensas de valores inferiores a  $200/\text{mm}^3$  ( $P < 0,0001$ ). De hecho pudiera servirnos como valor predictivo ya que el 24% de los seropositivos con valor basal inferior a  $400/\text{mm}^3$  desarrollaron esofagitis en un período medio de  $15,49$  meses  $\pm 0,83$ , lo que equivalía a un Riesgo Relativo 3,8 veces mayor que el resto de los seropositivos ( $P < 0,05$ ).

-CD4/CD8, cuya media ( $0,32 \pm 0,06$ ) fue significativamente menor ( $P < 0,01$ ) que en seropositivos sin esofagitis candidiásica, asociándose valores inferiores o iguales a 0,5 a dicha micosis ( $P < 0,05$ ).

-Monocitos, la media en seropositivos con esofagitis ( $330,7 /\text{mm}^3 \pm 13,28$ ) fue significativamente menor al resto de VIH+ ( $P < 0,05$ ), asociándose dicha micosis a cifras inferiores o iguales a  $600/\text{mm}^3$  ( $P < 0,05$ ).

-Sin embargo, resultaron en la esofagitis significativamente superiores ( $P < 0,05$ , respectivamente) tanto la IgA ( $438,53 \text{ mgr}\% \pm 11,21$ ) como la B2 microglobulina ( $4,52 \text{ mgr/L}$ ). Además el 26% de seropositivos con valores basales de esta última superiores a  $3,5 \text{ mgr/L}$  desarrollarían esofagitis candidiásica tras un intervalo de tiempo medio de  $17,20$  meses  $\pm 0,31$ , lo que suponía un Riesgo Relativo 9 veces mayor en esta población ( $P < 0,05$ ) (VPP 26%, VPN 97%, PD 64%).

-La antigenemia p24, resultó positiva en el 53,33% de las esofagitis ( $P < 0,01$ ), de modo que el 47% de seropositivos con dicha antigenemia desarrollarían esofagitis tras un período medio de  $15,7$  meses  $\pm 0,85$  ( $P < 0,0001$ ), lo que supone un Riesgo Relativo de 13,5, VPP 47%, VPN 97% y PD 86%.

### ***Vaginitis candidiásica***

(no definitoria de SIDA)

Es común en mujeres con infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana , el primer reportaje sobre ello fue el de Rhoads (188), que indicaba la presencia de formas crónicas de vulvovaginitis candidiásica (VVCC); en su serie, 7 de 29 (24%) tuvieron VVCC, todas ellas respondían transitoriamente al tratamiento tópico. Los 7 casos de VVC tenían candidosis oral y 6 de ellas desarrollaron SIDA en un plazo de 30 meses. Ninguna de las 22 VIH restantes (sin candidosis mucosas) desarrollaron el síndrome de inmunodeficiencia en dicho período de tiempo. En contraste, según Carpenter (189), el 70% (17/24) de las mujeres con SIDA sufrieron VVCC, siendo igualmente prevalentes la candidosis oral y la vulvovaginitis candidiásica. Según parece son necesarios más estudios para valorar la frecuencia y significado de la VVCC en mujeres con infección VIH. Quizá la diferencia de frecuencias entre ambos artículos obedezca a que entre los años 1987 y 1989 se produjo una mayor extensión del SIDA entre la población heterosexual.

Puede aparecer en individuos con infección VIH asintomáticos, y los síntomas y signos no difieren significativamente de los de las mujeres seronegativas para el VIH.

En la serie del doctorando, aunque el 22,22% (6/27) de las mujeres con infección VIH presentaron VVC, no existía diferencia significativa con respecto a la población seronegativa ni tampoco se encontró asociación con: factores de riesgo, estadio del CDC, ni situación inmunológica; excepto que la media de los monocitos en los casos de VVC ( $527,7 \pm 16,33/\text{mm}^3$ ) era significativamente mayor ( $P < 0,005$ ) que la de los casos seropositivos sin VVC. La incidencia de VVC en mujeres con infección VIH aumentaba a medida que disminuía el conteo de linfocitos CD4, coincidiendo con la serie de Dover & Johnson (173), así en el estudio motivo de tesis:

-con contajes inferiores a 200 CD4/mm<sup>3</sup>, la incidencia fue del 33,33%; mientras que entre 200-500/mm<sup>3</sup>, del 22,22% y superior a 500/mm<sup>3</sup> del 20%;

y en la serie de Dover & Johnson (173):

-con valores inferiores a 200/mm<sup>3</sup> fue del 44%, y entre 200-500/mm<sup>3</sup> del 33%.

Su etiología obedecía en 3 casos a *C. albicans* y en los otros 3 a *C. glabrata*. Los síntomas y signos no diferían significativamente de las VVC en mujeres seronegativas. En el 83,33% (5/6) correspondían a VVC aguda y el 16,67% (1/6) a VVC recurrente (3 o más episodios anuales); además en el 66,66% de los casos de VVC presentaban candidosis orofaríngea asociada, siendo en 3 de las 4 la misma especie infectante (2 por *C. albicans* y 1 por *C. glabrata*).

### ***Balanitis candidiásica***

(no definitoria de sida)

En la serie del doctorando, no existía diferencia significativa entre la incidencia de balanitis candidiásica (BC) entre individuos con/sin infección VIH. Sin embargo, los casos dentro de la población seropositiva para el VIH tenían una media significativamente inferior ( $P < 0,001$ ) de linfocitos CD4 ( $95,75/\text{mm}^3 \pm 38,43$ ) y significativamente superior de IgG (2500 mgr%  $\pm 68,30$ ) e IgM (482 mgr%  $\pm 28,39$ ) ( $P < 0,05$  y  $P < 0,01$ , respectivamente) que el resto de la población seropositiva. Siendo en todos los casos la especie responsable *C. albicans*.

### ***Formas diseminadas***

Las infecciones diseminadas son comunes en pacientes inmunodeprimidos y hospitalizados en general. Sin embargo, algunas de ellas son altamente prevalentes en

individuos con infección VIH como: *Citomegalovirus*, *C. neoformans*, *Salmonella no tìphi*, complejo *Micobacterium avium* y especies de *Candida spp* (190). En general los síntomas de infección diseminada son malestar general, pérdida de peso y fiebre (190).

Pese a la alta prevalencia de candidosis superficiales en individuos con infección VIH, la candidemia y candidosis diseminada no es tan común; así en la serie del doctorando apareció en el 0,94% de los individuos con infección VIH o en los 2,85% de los que presentaban síndrome de inmunodeficiencia adquirida, ésto coincide con el 1% de los pacientes con sida de Whimbey (191). Probablemente ésto se deba a la activación policlonal de células B y a la presencia de anticuerpos anticandida, ya que en un estudio llevado a cabo en individuos seropositivos para el VIH en distintos grados de enfermedad (desde asintomáticos a sida) se ha demostrado la presencia de anticuerpos contra el antígeno 47KD, independientemente de la existencia o no de candidosis oral (192). Por otro lado la respuesta con anticuerpos a nuevos antígenos es deficiente en pacientes con SIDA. Sin embargo, hay una estimulación policlonal no específica de células B que permite una hipergammaglobulinemia. Así la producción de anticuerpos a antígenos previos es adecuada (172). Además muchos pacientes con colonización fúngica o infección superficial sintomática, que no son seropositivos para el VIH, no tienen respuesta humoral a los hongos. La presencia de tales anticuerpos en seropositivos, implica que hay una exposición a la candidosis invasiva al principio de la enfermedad, cuando el sistema de células B todavía está relativamente intacto (172).

Sin embargo, parece prudente asumir (193) que en un futuro aumente su prevalencia, por los recientes cambios en la terapéutica (aumento del empleo de catéteres centrales para farmacoterapia y/o alimentación parenteral, uso de drogas inductoras de neutropenia: zidovudina o ganciclovir) . De hecho según Wilkes (106) aparecen candidemia e infección diseminada en un 10% de las autopsias realizadas en adultos con SIDA (11/101).

Aunque, la diseminación candidiásica también se ha encontrado tempranamente en el curso del SIDA (90,194-195), casi siempre suceden tardiamente en el curso del mismo, y frecuentemente como complicaciones nosocomiales asociadas al tto corticosteroideo y/o antimicrobiano y/o sobre todo a catéteres venosos centrales (196-197). La posibilidad de candidemia en pacientes con catéteres venosos centrales, especialmente si están agranulocitopénicos (menos de 100/mm<sup>3</sup>), es real, aunque la incidencia es muy baja en comparación con el número de pacientes en riesgo con catéteres intravenosos colocados y con el número de bacteriemias presentes (198-201).

También se han descrito candidemia diseminada asociada al uso del jugo del limón utilizado como diluyente por los ADVP seropositivos a VIH.

En el caso de la candidemia del doctorando, se trataba de un ADVP activo diagnosticado de sida por una tuberculosis ganglionar en su primera cita del estudio, a la que se asociaron posteriormente candidosis oral, esofagitis, balanitis, neumonía por *P. carinii* y retinitis por *Citomegalovirus*. El paciente en el momento de diagnosticarse la candidemia (por 3 series de hemocultivos extraídos dentro de las 72 horas) refería seguir correctamente el tratamiento con zidovudina y ketoconazol (éste de forma ocasional), sin embargo su situación inmunológica era precaria: 140 CD4/mm<sup>3</sup>, 0,33 de cociente CD4/CD8, 5,20 mgr/L de B2 microglobulina sérica y antigenemia p24 negativa.

### ***Otras manifestaciones por Candida spp***

Aunque se han descrito otros múltiples focos de candidosis en : sistema respiratorio (202-204), laringe (127,205), tracto gastrointestinal (105,193), cardíaca (203,206-207), ocular, osteoarticular (190) y de SNC (182,203,208-210), no son motivo de discusión del doctorando

por no presentarse en su serie, a excepción de candidosis cutáneas incluidas en el apartado de "Otras infecciones superficiales, como dermatomicosis".

## ***CRIPTOCOCCOSIS***

### **Descripción y epidemiología**

Criptococcosis es una infección sistémica causada por un hongo dimórfico: *Cryptococcus neoformans* (*var. neoformans* o *var. gattii*). Pese a su descripción en 1895 por Busse, era una enfermedad rara, hasta estos últimos años en los que ha aumentado la población inmunodeficiente (iatrogenicamente o por enfermedad: sobre todo en la infección VIH).

Una de ellas, *C. neoformans* variedad *neoformans*, representan más del 90% de los aislamientos clínicos en Estados Unidos (excepto en el sur de California), Africa, China y Australia. En los Angeles, por ejemplo, *C. neoformans* variedad *gattii* representa aproximadamente el 40% de los aislados. Estos datos fueron recolectados antes de la aparición del SIDA (211-212). Curiosamente, y como ocurre en otras zonas geográficas, todos los aislados de los pacientes con SIDA estudiados en los Angeles y San Francisco fueron de *C. neoformans* variedad *neoformans* (211-213), siendo infrecuente el aislamiento en pacientes con SIDA de la variedad *gattii* (214). Se necesitan investigaciones que aclaren las razones de esta selección epidemiológica observada en el SIDA. Conviene por último comentar que también en la actualidad los aislamientos en el entorno a las áreas donde las infecciones criptocócicas ocurren en pacientes con SIDA son también variedad *neoformans* (215).

Los individuos con o sin inmunodeficiencia, contraen la enfermedad criptocócica después de la exposición a las basidiosporas y blastosporas que se propagan por vía aérea. Se ha descrito un único caso de transmisión e inoculación cutánea de criptococosis mediante

punción con aguja en un paciente con sida y funguemia, en la que afortunadamente no se transmitió el virus del VIH (216).

La infección criptocócica se manifiesta usualmente en pacientes inmunocompetentes, como una enfermedad moderada o autolimitada de tipo pulmonar y menos comúnmente suele dar sintomatología extrapulmonar o manifestaciones de diseminación (ej. meningitis crónica). Sin embargo, en los pacientes inmunocromprometidos, se desarrollan formas diseminadas más agudas (habitualmente meningitis aguda o meningoencefalitis y menos comúnmente neumonía difusa). Las alteraciones de la inmunidad celular se correlacionan fuertemente con la infección por *C. neoformans*. Los pacientes inmunodeprimidos sin infección por VIH que desarrollan una criptococosis, tienen una disminución marcada de la reactividad de los tests cutáneos con criptococina y presentan una depresión "in vitro" de la síntesis del factor de inhibición de migración de los leucocitos cuando se estimulan con *C. neoformans* (217). En pacientes con SIDA la disminución "in vitro" de las respuestas de los linfocitos ante antígenos criptocócicos preceden a la infección (218). Por otra parte, los enfermos con SIDA e infección criptocócica tienen una muy reducida tasa de linfocitos CD4 (100); en la serie a discutir, la media de los linfocitos CD4 fue de 178/mm<sup>3</sup> con otros parámetros analíticos asociados que nos indicaban (aunque no de forma significativa por el pequeño número de la muestra) la inmunodeficiencia: razón CD4/CD8, 0,17; 5,5 mgr/L B2 microglobulina sérica y antigenemia p24 positiva. De hecho ambos pacientes referían seguir adecuadamente desde hacía dos años tratamiento con zidovudina y presentaban otras micosis: candidosis orofaríngea (100% de las infecciones criptocócicas ) y vulvovaginitis por *C. albicans* recurrente (50% de las criptococosis).

Si bien, se han descrito como factores asociados a dicha micosis en el sida: la raza negra, ADVP, heterosexuales y haitianos (127); el presente estudio no puede corroborar dichos datos porque ambas eran mujeres blancas cuyos factores de riesgo de infección VIH fueron respectivamente: el empleo de drogas por vía parenteral y el heterosexual.

### Frecuencia de Criptococosis en SIDA

Es el segundo hongo oportunista más común en individuos con infección VIH y además en la muestra analizada, coincidiendo con otros autores (219), fue la micosis invasiva más frecuente en los pacientes con sida. Sin embargo, la incidencia de criptococosis sintomática, difiere según la muestra que cojamos, así se ha estimado que la meningitis criptocócica sucede entre un 5-10% en muchas partes del mundo, pero asciende a más de un 30% en puntos de Africa (87). En la serie del doctorando estaban afectados el 5,71% de los sidas coincidiendo con otros autores del continente europeo (219-221).

### Importancia de la criptococosis

1) la criptococosis diseminada se incluyó ya en la definición inicial de SIDA y se ha mantenido en la revisión de 1987 (109), siendo la meningitis criptocócica la micosis más grave en la infección VIH.

2) Es en pacientes americanos con SIDA después del *Cytomegalovirus*, *P. carinii* y *Mycobacterium avium* una entidad que pone en peligro la vida.

3) En una serie importante, *C. neoformans* ocupó el segundo lugar de afectación neurológica en pacientes con SIDA, únicamente superado por el propio virus y seguido por el *Toxoplasma gondii* (208)

4) Generalmente la criptococosis se suele presentar en pacientes diagnosticado previamente de SIDA por otra infección oportunista (208,222-223); como en la serie analizada: tuberculosis diseminada y neumonía por *Citomegalovirus*.

### Manifestaciones clínicas

La lesión primaria que produce *C. neoformans* es casi siempre pulmonar; sin embargo, ésta en el sida es a menudo asintomática . Cuando se detecta suele cursar con pleuritis o pequeñas infiltraciones parenquimatosas (fiebre, tos, disnea y pleuresia son signos

frecuentes) (224). De hecho, aproximadamente una quinta parte de pacientes con criptococosis en el Sistema Nervioso Central, presentan infección pulmonar documentada por cultivo (225-226).

La propensión a la propagación y diseminación de una enfermedad, que en principio parece estar limitada a la cavidad torácica, incluso en presencia de tratamiento ha sido repetidamente enfatizada (204). En este sentido, no se aconseja la abstención terapéutica en *C. neoformans* encontrados en el lavado broncoalveolar de neumonitis intersticial inespecífica (227).

Una vez se disemina hematógicamente, *C. neoformans* puede afectar cualquier tejido, pero tiene especial tropismo por SNC (aproximadamente el 80% de los pacientes con infección criptocócica debutan con afectación neurológica) (219,225-226); preferentemente por las meninges: meningitis criptocócica está presente en el 90% de los sidas con criptococosis (87); aunque en la serie estudiada por el doctorando, lo estuvieron el 50% de los casos).

La presentación clínica de la afectación neurológica de *C. neoformans* varía desde prácticamente asintomática (diagnóstico por el LCR ) hasta los signos clásicos de meningitis o encefalomiелitis e incluso con edema cerebral de instauración aguda. En pacientes con SIDA la presentación clínica de la afectación cerebral se manifiesta preferentemente con fiebre (80%), cefalea (80%), signos meníngeos (20-25%). La duración de los síntomas puede variar de unos días hasta aproximadamente un mes y en algunas ocasiones los hallazgos clínicos pueden suponerse y confundirse con los vistos en la toxoplasmosis o en otras infecciones oportunistas vistas en pacientes con SIDA (208).

Los hallazgos histopatológicos demuestran que, además de leptomeningitis, también se encuentra afectado en la mayoría de los pacientes el parenquima cerebral; *C. neoformans* se extiende desde el espacio perivascular de las arteriolas penetrantes, formando pequeñas colecciones que pueden ser detectadas en la TAC y Resonancia Magnética Nuclear. La

diseminación desde la cisterna basal por los espacios de Virchow-Robin permite la propagación del microorganismo a los ganglios basales y a otras estructuras. La respuesta inflamatoria puede ser variada: desde escasa hasta claros infiltrados de macrófagos y células gigantes multinucleadas.

La infección diseminada con criptococemia pero sin afectaciones de SNC, se presenta menos frecuentemente (9%), siendo la segunda forma de presentación de la infección criptocócica (219,222). Aunque en la serie del doctorando, esta situación se dio en 1 de los 106 VIH seropositivos, ésto equivalía al 2,85% de los síndicos y al 50% de las criptococosis observadas.

La diseminación extraneural con afectación concomitante del SNC es asimismo común, y puede afectar pulmones, médula ósea, ganglios linfáticos, bazo, riñones e hígado (202,225-226).

Como afectaciones más raras de la criptococosis se encuentra la artritis criptocócica (228), la prostatitis sintomática de difícil tratamiento y que actúa como un foco silente de recaída (229-230), mediastinitis, pleuritis, sinusitis, coriorretinitis (127,231), afectación adrenal (232-233), tiroiditis (234), la infección de los espacios intervillosos placentarios descritos en una mujer con infección diseminada (235) o pericarditis (225,236-239).

Mención especial, aunque no se presentó en ninguna de las pacientes estudiadas: la afectación cutánea (sobre todo en cara, cuero cabelludo y cuello, pero también pueden presentarse en tronco y extremidades) de forma primaria (5%) o secundaria a diseminación (10%) (167-240). Suele tratarse de pápulas rojizas indoloras (173) (que posteriormente evolucionan a lesiones macronodulares con bordes eritematosos o a lesiones costrosas y ulceradas con bordes recortados) aunque otras formas son: pústula, que permite aislar en ella el microorganismo (241); lesiones herpetiformes; pequeñas y numerosas máculas hipopigmentadas que semejan *Molluscum contagiosum*, o úlceras linguales bucales o

palatales que semejan las lesiones cutáneas comentadas y pueden o no acompañarlas (242-244).

### **Diagnóstico de la criptococosis**

Puede establecerse por el aislamiento de *C. neoformans* de diferentes muestras clínicas : sangre, biopsia (pulmón, piel, úlceras orales, hígado, bazo, ganglio, médula ósea, pleura), líquido pleural o lavado o cepillado broncoalveolar y especialmente de LCR (202,219,241,243,245-246).

Las levaduras encapsuladas y gemantes pueden visualizarse en fresco de LCR y secreción prostática, mediante tinta china o con nigrosina. Si es posible se deben examinar secciones tisulares preferiblemente con tinciones de mucicarmín o metenamina plata, ya que la cápsula no se tiñe con técnicas de hematoxilina - eosina o con PAS (229-230).

El *C. neoformans* fue cultivado en la serie analizada, en Sabouraud dextrosa agar, aunque existen medios selectivos (agar de creatinina Guizotia abessinica) donde adquieren las colonias un color marrón (247).

En lo que respecta a los especímenes para cultivo se debe aclarar que:

-los cultivos urinarios para hongos, se deberán realizar también antes de iniciar el tratamiento,

-para la detección de criptococos en sangre, aunque en la serie del doctorando el 100% de las criptococosis presentaron hemocultivos positivos por métodos radiométricos, se prefieren las técnicas de lisis-centrifugación (Isolator, Dupont) (248).

En pacientes con sintomatología neurológica, antes de proceder a la punción lumbar se debería realizar TAC o Resonancia Nuclear Magnética , para descartar situaciones que puedan aumentar la presión intracraneal (toxoplasmosis, linfomas del tipo B, tuberculomas, u otras lesiones ocupantes de espacio). Al analizar el LCR, éste característicamente suele tener pocos leucocitos (< 20/mm<sup>3</sup> en el 69-79% y < 5/mm<sup>3</sup> en el 50-65% de los casos de

meningitis criptocócica) y numerosos microorganismos, puede existir una modesta hipoglucorraquia y ligera elevación de la proteinorraquia (208,225). El método de elección para el diagnóstico rápido de criptococosis meníngea es el examen directo del LCR (tinta china positiva en el 72-84% de Sidas con criptococosis meníngea) junto con el empleo de un test serológico de aglutinación con partículas de latex para la detección del antígeno criptocócico en el LCR: positivo en el 91-100% de las meningitis criptocócicas (127); si es posible los resultados se deben confirmar con el cultivo del LCR: positivo en el 92-100% de las criptococosis meníngeas en SIDA (127). En pacientes con SIDA con síntomas de criptococosis, el 67-74% tendrán cultivos positivos extraneurales, estos incluyen (127):

- 35-48% positivos en sangre ( 71-80% de los casos de meningitis criptocócica), pero tardan 1 semana en positivizarse,
- 8-64% de orinas,y
- 43% de médula ósea.

En el caso de meningitis de la serie del doctorando, el *C. neoformans* se detectó tanto con visión en tinta china del LCR y detección antigénica (sérica y LCR), siendo confirmados con cultivos posteriores de sangre y LCR.

El "test" de aglutinación por látex frente a *C. neoformans* en sangre, LCR y orina puede ser de gran valor diagnóstico debido a que posee una alta sensibilidad. Además en casos de criptococosis diseminada y meningitis criptocócica, usualmente da títulos altos. Así en sangre y LCR la titulación de antígenos puede superar el 1:10.000; por ejemplo en un caso se detectaron títulos de 1: 2.000.000 (249). La evolución de los títulos del antígeno criptocócico en el LCR, cursa con un descenso progresivo en función de la respuesta al tratamiento. En cambio, los títulos séricos persisten elevados durante períodos prolongados, por lo que tienen poca utilidad en el seguimiento (225-226,249-251) . Por otro lado, su negativización no presupone la curación habiéndose descrito recidivas en ambas situaciones (225-226,249,251). Recientemente se han reportado cepas de *C. neoformans* en pacientes

con SIDA con cápsula pequeña o ninguna. Estos pacientes pueden tener niveles bajos de antígeno y puede ser necesario el empleo de técnicas más sensibles que el latex como son los elisas.

Otras técnicas serológicas como la detección de anticuerpos contra el *C. neoformans* han sido descritas; sin embargo la respuesta es infrecuente y demasiado tardía para tener valor en el diagnóstico clínico (252).

### **Factores pronósticos de criptococosis en SIDA (127)**

#### **a) BUEN PRONÓSTICO:**

-Tinta china negativa en el LCR, en caso de meningitis en Sida, en el momento de presentación es de buen pronóstico y se ha asociado a 0% de mortalidad.

#### **b) MAL PRONÓSTICO:**

-titulación antigénica alta en LCR y sangre en el momento de presentación, según distintas series.

1) un título en LCR superior o igual a 1/10.000 (sucede en el 6% de los casos) se asocia a 100% de mortalidad.

2) un título sérico mayor o igual a 1/1000 (sucede en el 39% de los casos) se asocia a un 60% de mortalidad, mientras que títulos inferiores a 1/1000 se asocia a un 21% de mortalidad. Los títulos séricos, tienden a ser altos y a permanecer altos durante el tratamiento, mientras que los títulos en LCR tienden a disminuir. Sin embargo, la persistencia de títulos altos séricos, no son incompatibles con curación micológica.

-hiponatremia y cultivos extrameningeos positivos son de mal pronóstico.

### **OTRAS FORMAS DE MICOSIS SUPERFICIALES: DERMATOMICOSIS**

Existen otras muchas infecciones micóticas de la piel en individuos con infección VIH, cuya documentación es variada. Así entidades vistas con relativa frecuencia son: infecciones por *Pityrosporum ovale*, dermatitis seborreica, foliculitis y tiña versicolor, (no descritas por el doctorando en su serie por falta de técnicas de cultivo), dermatofitosis, onicomicosis, candidosis cutánea, piedra blanca genital, etc. Éstas últimas englobadas por el doctorando en sus resultados como dermatomicosis.

Cabe señalar que, si bien las **dermatomicosis** son extensas y con tendencia a recurrir; no existe, en opinión de Fisher (253) ni en la experiencia del propio doctorando, diferencia significativa en su incidencia entre la población VIH estudiada y el grupo control (6,60% vs 3,33%); si existía (en opinión del doctorando) asociación significativa entre dicha micosis y:

- el grupo IV del CDC ( $P < 0,005$ ) (todos los casos pertenecían a dicho grupo),
- el síndrome de inmunodeficiencia (estaban afectados el 17,14% de los sidas incluidos) ( $P < 0,001$ ), y
- la presencia de candidosis orofaríngea, coincidiendo con Kaplan (254). De hecho el 85,71% de las dermatomicosis presentaban lesión oral ( $P < 0,05$ ); es más, en los casos del doctorando, la presencia previa de candidosis oral, aumentaba en más de 100 el riesgo relativo a desarrollar dermatomicosis en un período de tiempo de 14,03 meses ( $\pm 4,96$ ) ( $P < 0,005$ ).

Ésto puede obedecer a la precaria situación inmunológica que acontecía en los casos observados:

- la media de CD4 ( $206,2 / \text{mm}^3 \pm 15,91$ ) fue significativamente inferior ( $P < 0,005$ ) al de la población seropositiva sin dermatomicosis;

- el cociente CD4/CD8 ( $0,23 \pm 0,02$ ) fue significativamente menor al del resto de la población VIH+ ( $P < 0,0001$ ); asociándose dicha micosis a valores por debajo de 0,5 ( $P < 0,05$ ) a expensas de valores inferiores a 0,1 ( $P < 0,0001$ ); y
- presentaban medias de inmunoglobulinas superiores al de la población con infección VIH sin dermatomicosis: tanto la IgG ( $2413 \text{ mgr}\% \pm 49,48$ ) ( $P < 0,01$ ), la IgM ( $428,50 \text{ mgr}\% \pm 16,18$ ) ( $P < 0,01$ ) e IgA ( $367 \text{ mgr}\% \pm 18,16$ ) ( $P < 0,05$ ).

De hecho, el 85,71% (6/7) de los casos de dermatomicosis se hallaban ya en tratamiento con zidovudina antes de la instauración de la dermatomicosis ( $P < 0,05$ ). Éstas consistieron en :

- 3 individuos con micosis inguinal por: *C. albicans* (2) y *T. beigellii* (1) (**pielra blanca genital**).
- 1 con **micosis facial** por *R. rubra*
- 2 con **tinea corporis** por *E. floccosum*
- 2 con **onicomicosis** : *T. beigellii* (1) y otra mixta por *T. rubrum* y *C. albicans*.

Se ha sugerido que las **dermatofitosis** son bastante comunes en individuos con infección VIH, aunque su frecuencia (en nuestro caso 2,8% de los VIH frente al 3,33% del grupo control) no parece ser significativamente mayor; sin embargo su severidad sí lo es (167): ocurren en áreas extensas y pueden ser de difícil tratamiento (254); de hecho estas formas atípicas de dermatofitosis son más frecuentes en individuos con sida que en seropositivos asintomáticos (255).

Los sitios más comunes fueron: **tinea pedis, tinea cruris y tinea corporis**. Éstas tres últimas aparecen en el sida de forma clásica, aunque en ocasiones carece del anillo inflamatorio siendo sus únicos signos: mínima descamación y lesiones papulares o pustulosas al rededor del folículo piloso. Además según Knobler (256) **tinea cruris** aparece en estos enfermos en estado avanzado de inmunodeficiencia, siendo un factor predisponente valores de CD4 inferiores o iguales a  $200 /\text{mm}^3$ . En el estudio motivo de discusión, hubo dos casos

de **tinea corporis** por *E. floccusum*, ambos adictos a drogas con síndrome de inmunodeficiencia y 200/mm<sup>3</sup> de CD4.

Patrones inusuales incluyen: a) **tiña facial**, que puede simular el eritema multiforme (257) y debe ser distinguida también de la dermatitis seborreica (258); y b) **dermatofitosis de palmas y plantas**, por su marcada hiperqueratosis, recuerda al queratoderma blenorragico (173,259).

**Onicomycosis**, también parecen estar incrementadas en población VIH+, en un estudio (173) con 62 VIH+ con inmunodeficiencia avanzada, referían onicomycosis (localizada en el 87,1% en las uñas de los pies, 8% en las de las manos y 4,8% en ambas zonas). Los dermatofitos en dichas onicomycosis, más usualmente aislados fueron *T. rubrum* en el 58%; mientras que *C. albicans* fue aislada en solitario en las uñas de 7 pacientes y *P. ovale* fue el único organismo aislado en 2 pacientes (173). Puede encontrarse también una progresiva decoloración crónica de aspecto amarillento del lecho ungueal, que frecuentemente se acompaña de onicolisis ("síndrome de la uña amarilla"), que también puede ser causado por dermatofitos (260). Los casos observados por el doctorando, se debieron a *T. beigellii* en uno y a *T. rubrum* y *C. albicans* en el otro. Finalmente la **dermatofitosis crónica generalizada** (261) puede estar presente en individuos con deplección marcada de CD4.

Ha sido observada una alta tasa de portadores de *T. beigellii* (13%) en la región anal de 343 varones homosexuales daneses comparado a la ausencia en población normal (133). Esta colonización puede implicar no solo riesgo de infección superficial (**pedra blanca**) sino también de **trichosporonosis de origen endógeno**. Sin embargo, **pedra blanca genital** fue observada solamente en 2 daneses con sida y similares resultados fueron observados por Torssander (1988) en Suiza y por Fischman (1988) en Brasil. Sin embargo, la **pedra blanca genital**, no es exclusiva de individuos homosexuales con infección VIH. **Trichosporonosis invasiva** fue reportado en un paciente con síndrome de inmunodeficiencia adquirida pero en el que su mayor riesgo resultó ser la neutropenia (100/mm<sup>3</sup>). En nuestro caso solo hubo un

cuadro de **piedra blanca genital** en homosexual con sarcoma de kaposi y déficit inmune importante (202 CD4/mm<sup>3</sup> y razón CD4/CD8 de 0,10) y otro de **onicomicosis** por *T. beigelli* en adicto a drogas con sarcoma de kaposi sin historia previa de colonización por dicho germen pero con déficit inmune subyacente severo (98 CD4/mm<sup>3</sup> y razón CD4/CD8 de 0,10)

## 2.- PREVALENCIA DE COLONIZACIÓN CUTANEOMUCOSA POR LEVADURAS EN LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA

2.1- Se ha sugerido que la tasa de colonización por *C. albicans* en un grupo de riesgo de sida es alto.

Aparentemente la tasa de colonización oral por *Candida spp* es mayor entre los individuos con infección VIH:

-Concretamente según Schonheyder (120) el 65% de los individuos homosexuales con infección VIH daneses analizados, presentaban colonización oral por *C. albicans*. Dicha prevalencia también ha sido estudiada por Torssander (121) en 225 homosexuales (99 de ellos seropositivos para el VIH) y en 175 heterosexuales, nuevamente la tasa de portadores fue más prevalente entre los homosexuales seropositivos (77,8%). Además observó que el cultivo masivo y el examen directo positivo se correlacionaba bien con la infección VIH, sin embargo, la mitad de los pacientes con observación en fresco positiva (26 de 53) no presentaban clínica de candidosis oral; pero dicho grupo, 12 a 18 meses después volvían a presentar los mismos resultados, indicando la alta incidencia de colonización en dicho grupo.

-Según Gazzard (172), aunque la colonización oral por *Candida spp*, es mayor en la población ADVP, no existía evidencia clara que fuese mayor en los VIH positivos; sin embargo, esto no coincide con los datos descritos por di Silverio (262), ya que él si

encontró, de forma significativa ( $P < 0,01$ ) mayor grado de colonización oral por *C. albicans* en los VIH seropositivos ADVP asintomáticos (65,7% vs 25% control); sin embargo nuevamente individuos con examen directo positivo no presentaban en dicho momento candidosis oral, lo que interpretó el autor como que quizá no sea un indicador de enfermedad activa, pero sí de riesgo de candidosis orofaríngea.

Además, también se ha sugerido que, dicha tasa de portador aumenta a medida que progresa la infección VIH, así en pacientes con infección VIH en Munich, *C. albicans* fue aislada en la cavidad oral en el 27,7% de individuos asintomáticos, en el 76,5% con linfadenopatía y CRS y en el 87,5% de los que presentaban sida. Al mismo tiempo, signos de candidosis oral solamente lo presentaban el 0, 35,3% y 54,2%, respectivamente. De hecho, el incremento de probabilidad de candidosis oral se ligaba a la inmunodeficiencia (razón CD4/CD8) (122).

La explicación para el incremento del estado de portador oral de *Candida spp* en dicha población es desconocida. Sin embargo, su frecuencia aumenta a medida que decrece el conteo de CD4 (120,263). Esto coincide con Sobel & Opitz (264) los cuales postularon que una adecuada función de los linfocitos CD4 en la mucosa, reducía el número de *Candida spp* colonizante en su superficie y prevenía la transformación de blastosporas a fase micelial. Asimismo, Stevens (127) observó un descenso de IgA en la boca de individuos con infección VIH.

Sin embargo, pocos focos más, han sido motivo de estudio de colonización en la población con infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana, a no ser las heces, donde nuevamente se vuelve a reflejar mayor grado de aislamiento de *C. albicans* en población con SIDA (127).

Otros género de levaduras han sido estudiados en la infección VIH como *Trichosporon spp*, del que se ha reflejado un incremento de la tasa de portador superficial en el área perianal sin existencia de infección concomitante (piedra blanca) (265). Stenderup, en

Dinamarca (133) aisló *T. beigelii* de la región anal en el 13% de 343 homosexuales, estando presente también en la piel escrotal de 6 portadores anales (2 de ellos con **pedra genital**). Según dicho autor, las levaduras del género *Trichosporon spp* tendrían su hábitat natural en la región genital (piel y pelo escrotal) y se introducirían en el ano y recto por contacto sexual.

Además ha sido descrita una tasa de portador oral de *S. cerevisiae* del 7,5% de los VIH seropositivos asintomáticos (262).

2.2- Sin embargo en la serie del doctorando, la casi totalidad de los individuos con infección VIH (89,62%, 95/106) presentaba aislamiento de levaduras en sus estudios superficiales en una o varias ocasiones, asociándose ésto de forma significativa ( $P < 0,0001$ ) a la infección VIH.

En los 106 individuos seropositivos para el VIH, se llevó a cabo, durante 221 citaciones distintas un rastreo superficial que equivalió a 54 vaginales y 221: faringeos, rectales, orinas, nasales izquierdos y derechos, cabezas, axilas y pubis. Sin embargo, muestras positivas indicativas de colonización (sin significado clínico) se presentaron en 84 pacientes durante 131 citaciones distintas con un total de 219 muestras (58 faringeos, 51 rectales, 37 cabezas, 35 pubis, 27 orinas, 10 axilas y 1 vaginal) y 237 aislamientos distintos. Dentro de la totalidad de los aislamientos responsables de colonización, la especie más frecuentemente aislada fue *C. albicans* (52,74% de los aislamientos), seguida por *R. rubra* (14,76%), *C. parapsilosis* (10,97%) y *T. beigelii* (6,75%), suponiendo estas 4 en conjunto el 75% de los aislamientos. Ningún aislamiento de *Cryptococcus spp* se produjo durante el estudio ni siquiera en los individuos con criptococosis, aunque se buscó de forma intencionada. Además *C. albicans* fue con diferencia la levadura más frecuentemente aislada en faringe, recto, orina y vagina; mientras que en el cuero cabelludo y axila lo fueron *R. rubra* y *C. parapsilosis*. Mención especial a la zona púbica, en que, con escasa diferencia, lo fueron: *C. albicans*, *T. beigelii* y *R. rubra*.

De estos 95 individuos seropositivos con aislamiento: 11 eran exclusivamente sintomáticos y los 84 restantes eran portadores con/sin micosis acompañante. Además cabe resaltar que el 61,32% de la totalidad de los individuos seropositivos (65/106) estaban colonizados por *C. albicans*, mientras que por *R. rubra*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata* y *T.beigelii*, lo estuvieron respectivamente: el 22,64%, 15,09%, 8,49% y 6,60%. Se debe añadir, que el 39,28% de los portadores (33 de 84) tuvieron tendencia a persistir en un estado de colonización persistente, siendo las especies responsables: *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *R. rubra* y *T. beigelii*, presentando 27 de los 33 portadores crónicos siempre el mismo reservorio:

.*R. rubra*, en cuero cabelludo

.*C. parapsilosis* en zonas cutáneas (sobre todo cuero cabelludo)

.*T. beigelii*, especialmente en pubis, aunque también lo fueron recto y orina,

.*C. albicans*, en mucosas (sobre todo faringe, aunque también recto y orina).

Es más, de los 36 individuos con infección VIH que se comportaban como portadores sintomáticos y asintomáticos simultáneamente, el 72,22% (26 de 36), presentaban la misma especie responsable de ambas situaciones micológicas: clínica y colonización.

Al analizar las características de estos 84 individuos colonizados, observamos una asociación marcada entre el estado de portador cutáneo-mucoso y el grupo IV del CDC ( $P < 0,005$ ). Además la situación inmunológica marcaba la situación de portador clínico o asintomático, de modo que existía una diferencia significativa entre los diversos parámetros medios como:

-CD4: en los individuos cuyos aislamientos unos eran significativos y otros no, era de  $478,52 /\text{mm}^3 \pm 28,71$ , siendo significativamente menor ( $P < 0,05$ ) que la de la población estéril permanentemente ( $691,79 /\text{mm}^3 \pm 29,89$ ); y significativamente superior de la de aquellos cuyos aislamientos eran todos significativos clínicamente ( $219,94 /\text{mm}^3 \pm 13,29$ ) ( $P < 0,005$ ); y

-la razón CD4/CD8: era en dichas poblaciones respectivamente: 0,48 ( $\pm 0,03$ ), 0,69 ( $\pm 0,03$ ) ( $P < 0,05$ ) y 0,32 ( $\pm 0,02$ ) ( $P < 0,05$ ).

### ***Colonización orofaríngea por levaduras en la infección VIH***

El 78,30% de la totalidad del grupo seropositivo (83/106) tuvo aislamientos en cavidad oral de levaduras: 45,28% (48/106) con significado clínico (candidosis orofaríngea) y 34,90% (37/106) como portador asintomático, teniendo en cuenta que en 3 individuos fueron portadores asintomáticos antes de desarrollar candidosis orofaríngea. Éstos resultados coinciden con la tasa del 65% según Schonheyder (120) o el 77,8% según Torssander (121), ya que estos autores se refieren a portadores y no a portadores sintomáticos/asintomáticos, mientras que nosotros a la hora de establecer el significado clínico pasamos del 78,30% a un 45,28% de sintomáticos y a un 34,90% de asintomáticos.

Los aislamientos realizados en los 37 portadores, tuvieron como especie más prevalente *C. albicans* (94,92%, de los aislamientos), seguida a igual frecuencia por: *C. stellatoidea*, *C. tropicalis* y *C. krusei* (1,69%, respectivamente).

Éstos 37 enfermos colonizados, 11 de ellos refirieron seguir en algún momento tratamiento con zidovudina (NS) y dos antifúngicos tópicos (vaginitis y dermatitis seborreica). Al mismo tiempo, todos estos 37 portadores lo fueron de *C. albicans*, lo que equivalía a una tasa de portador asintomático oral de *C. albicans* del 34,90% de los individuos con infección VIH. Además 16 de los 37 (43,24%) persistieron en un estado de portador crónico, siendo en el 93,75% de los casos la especie responsable *C. albicans*. Sin embargo, no existió ninguna asociación entre el estado de portador con las conductas de riesgo (86,48% eran ADVP, 8,10% homosexuales y 5,42% heterosexuales) ni con grupos del CDC (64,86 % del II, 16,21 % del III y 18,93% del IV). Sin embargo, coincidiendo con Korting (122), a medida que

aumentaba la inmunodeficiencia se pasaba desde una situación oral estéril a un estado de portador asintomático y posteriormente a la de portador clínico (candidosis oral), existiendo diferencias significativas entre diversos parámetros medios entre los portadores y: los estériles y los candidosis oral, de la siguiente forma:

- CD4: estéril ( $807,39 /\text{mm}^3 \pm 15,4$ )---portador asintomático ( $567,02 /\text{mm}^3 \pm 30,21$ ) ( $P < 0,05$ )--- candidosis orofaríngea ( $234,68 /\text{mm}^3 \pm 11,38$ ) ( $P < 0,01$ ).
- cociente CD4/CD8 en: estériles ( $0,74 \pm 0,02$ )--- portadores asintomáticos ( $0,55 \pm 0,02$ ) ( $P < 0,05$ )--- candidosis oral ( $0,31 \pm 0,02$ ) ( $p < 0,05$ )
- B2 microglobulina sérica en: portador asintomático ( $3,27 \pm 0,12 \text{ mgr/L}$ --- candidosis oral ( $4,43 \pm 0,03$ ) ( $P < 0,05$ )
- IgA sérica desde: estériles ( $149,13 \text{ mgr}\% \pm 9,91$ )---portador asintomático ( $239,54 \text{ mgr}\% \pm 16,18$ ) ( $P < 0,05$ )---candidosis oral ( $337,4 \text{ mgr}\% \pm 12,21$ ) ( $P < 0,05$ ).

### ***Colonización anorrectal por levaduras en la infección VIH***

Durante el estudio prospectivo el 23,07% de las muestras anorrectales en VIH+ (51/221) fueron positivas, siendo el 81,81% de las especies aisladas: *C. albicans* (61,81%), *C. glabrata* (12,72%) y *T. beigellii* (7,27%); sin embargo, se asociaba los aislamientos de *C. albicans* a la infección VIH de forma significativa ( $P < 0,01$ ).

Presentaron colonización anorrectal 41 de los 106 VIH+ (38,67%) sin asociación significativa entre el estado de portador anorrectal y la infección VIH. Aunque de los portadores su distribución por factores de riesgo fue respectivamente: 80,48% ADVP, 12,20% homosexuales y 7,32% heterosexuales, no se asociaba significativamente dicho estado de portador anorrectal a ninguna conducta de riesgo ni tampoco con la edad ni el sexo; mientras

que sí se asociaba al grupo IV del CDC )(P<0,001) (el 73,18% de portadores anales pertenecían a dicho grupo) y al sida (P<0,05) (el 46,34% de los portadores anales cumplían criterios de síndrome de inmunodeficiencia adquirida).

Es más, el 56,09% de los portadores anorrectales seropositivos (23 de 41), seguían tratamiento con zidovudina (P<0,01) mientras que solamente el 9,75% recibían ketoconazol (NS). Además la media de los linfocitos CD4 en los portadores anales seropositivos ( $396,71/\text{mm}^3 \pm 20,30$ ), era significativamente inferior a la de no portadores (P<0,05).

Analizando los portadores anorrectales por especie: el 26,41% de la población seropositiva (28 de 106) fueron portadores de *C. albicans*, seguida en frecuencia por *C. glabrata* (6,60%), *T.beigelii* (1,88%), *C. krusei* (1,88%), *C. parapsilosis* (1,88%), *R. rubra* (1,88%), *C. tropicalis* (0,94%), *C. guilliermondii* (0,94%), *T. candida* (0,94%) y *S. cerevisiae* (0,94%). Además 6 de los 41 portadores (14,63%) lo fueron de forma persistente. Asociándose el estado de portador anorrectal de *C. albicans* a la infección VIH (P <0,01). Además 5 de los 28 portadores anorrectales de *C. albicans* (17,85%) lo fueron de forma persistente, lo que equivale al 4,71% de la población con infección VIH. También de los 2 enfermos VIH+ portadores de *T. beigelli*, uno de ellos se consideró colonizado persistentemente, se trataba de un homosexual con buena situación inmunológica y perteneciente al grupo II del CDC sin tratamiento; mientras que los portadores crónicos de *C. albicans* todos excepto uno tenían mala situación inmunológica y tratamiento de mantenimiento con zidovudina y además uno de ellos con ketoconazol oral por esofagitis candidiásica.

### **Colonización urinaria por levaduras en infección VIH**

Durante los 3 años, el 12,21% de las muestras analizadas en seropositivos (27 de 221) fueron positivas, siendo el 93,08% de los aislamientos: *C. albicans* (62,06%, de los aislamientos positivos), *C. glabrata* (13,79%), *T. beigellii* (10,34%) y *C. parapsilosis* (6,89%).

El 20,75% de la población con infección VIH resultó portadora urinaria de levaduras a diferencia de la seronegativa (donde no hubo ni un caso), resultando especialmente significativa ( $P < 0,005$ ) la asociación entre el estado de portador urinario y el sexo femenino, además el 50% de las mujeres portadoras presentaban vulvovaginitis por la misma especie ¿ arrastre o colonización real?. Asimismo, es de señalar (aunque no fue significativo) que 2 de los 22 portadores referían seguir tratamiento con ketoconazol y que 10 de los 22 (45,45%) lo hacían con zidovudina. Esto equivalía a que el 16,03% de los individuos seropositivos eran portadores urinarios de *C. albicans*, el 3,77% de *C. glabrata*, el 1,88% de *T. beigellii* y el 1,88% de *C. parapsilosis*. Además 2 de las 22 (9,09%) fueron portadores crónicos una por *C. albicans* y otro de *T. beigellii*. La primera era un sida con vaginitis de repetición por *C. albicans* y el segundo era del grupo III del CDC y no homosexual, pero con mala situación inmune.

### **Colonización del cuero cabelludo por levaduras en la infección VIH**

En la población VIH, el 17,19% (38/221) de las muestras analizadas fueron positivas para levaduras, siendo *R. rubra* la especie predominante (44,68% de los aislamientos), seguida en frecuencia por: *C. parapsilosis* (29,73%), *C. albicans* (10,63%), *T. beigellii*, *T. penicillatum*, *T. capitatum*, *C. krusei*, *C. guilliermondii*, *R. glutinis* y *Trichoderma spp* (todas ellas 2,12% respectivamente).

Aunque el 28,30% de los individuos VIH+, se comportaron como portadores asintomáticos de levaduras, ni la incidencia ni la distribución por especies difería significativamente al de la población normal, siendo la tasa de portadores por especies, en orden decreciente de: *R. rubra* el 16,03% de la totalidad de la muestra seropositiva; *C. parapsilosis*, 11,32%; *C. albicans*, 4,71% y *T. beigellii*, *T. capitatum*, *T. penicillatum*, *C. krusei*, *C. guilliermondii*, *R. glutinis* y *Trichoderma spp* de un 0,94% respectivamente. Además el 16,66% (5/30) de dichos portadores lo fueron de forma crónica (4,71% de toda la población seropositiva incluida): 3 por *R. rubra* y 2 por *C. parapsilosis*. Ningún factor como sexo, edad, conducta de riesgo, grupo del CDC, parámetros inmunológicos y tratamiento con zidovudina se asociaba significativamente al estado de portador de cuero cabelludo levaduriforme.

### ***Colonización axilar por levaduras en la infección VIH***

El 4,52% de las muestras analizadas (10 de 221) tuvieron aislamientos positivos de levaduras, siendo las únicas especies aisladas: *R. rubra* (50%), *C. parapsilosis* (30%) y *C. albicans* (20%). Estos resultados equivalían a que el 9,43% de la población VIH incluida, eran portadores asintomáticos, dicho estado no se asociaba significativamente ni con el sexo, edad, grupo del CDC, conducta de riesgo ni toma de antifúngico ni antirretrovirales. Ninguno de dichos individuos presentaron colonización de forma persistente ni por más de una especie. Traducido por especies: el 4,71% de la totalidad de la población seropositiva era portadora asintomática de *R. rubra*, siendo seguida por *C. parapsilosis* (2,83%) y *C. albicans* (1,88%).

Sin embargo, sí resultó curioso que entre los portadores axilares presentasen mejores parámetros inmunológicos, así su media de CD4 ( $626,80/\text{mm}^3 \pm 30,61$ ) fue significativamente superior ( $P < 0,05$ ) al de los no portadores; es más, el 70% de dichos portadores axilares

tenían valores superiores a 500/mm<sup>3</sup> existiendo una asociación significativa entre dicho rango y el estado de portador (P<0,05) Además, la B2 microglobulinemia sérica, tuvo una media entre los portadores de 2,71 mgr/L ± 0,20, siendo significativamente inferior (P<0,05) a los seropositivos no portadores, siendo en la casi totalidad de los mismos menor de 3,5 mgr/L (NS).

### ***Colonización púbrica por levaduras en infección VIH***

En 35 de 221 muestras púbricas analizadas en la población VIH (15,83%) se aislaron levaduras, la más frecuente fue *C. albicans* (25% de los aislamientos), seguida de: *T. beigelii* (22,22%), *R. rubra* (19,44%), *C. parapsilosis* (13,88%), *C. glabrata* (11,11%), y de *C. tropicalis*, *C. guilliermondii* y *P. wickerhamii* (2,77%, respectivamente).

Esto equivalía a que el 26,42% de toda la población con infección VIH (28/106) resultaran portadores asintomáticos púbricos. La distribución de los portadores púbricos VIH+ por especie en orden decreciente de frecuencia fue: *R. rubra* (6,60%, 7 de 106), *C. albicans* (5,66%), *T. beigelii* (5,66%), *C. parapsilosis* (4,71%), *C. glabrata* (3,77%), *C. tropicalis*, *C. guilliermondii* y *P. wickerhamii* (0,94%, respectivamente).

La diferencia entre la especie más prevalente por aislamiento y por individuo portador, es debida a que en 4 de los 28 portadores (14,28% de los portadores o lo que es lo mismo en el 3,77% de la población global VIH analizada) lo fueron de forma persistente: dos por *C. albicans* y 2 por *T. beigelii*.

Los portadores crónicos de *C. albicans*, cumplían criterios de SIDA siendo una mujer con vaginitis recurrente en mala situación inmunológica (CD4 51, CD4/CD8 0,05, B2 microglobulina 5,26 mgr/L y antigenemia p24 positiva) y un varón homosexual también en mala situación inmunológica (CD4 50, CD4/CD8 0,10) que posteriormente a la colonización

persistente hace una **Tinea cruris** por *C. albicans*. Mientras que dentro de los portadores públicos crónicos de *T. beigelii* eran varones, uno de ellos perteneciente al grupo II del CDC con buena situación inmunológica y sin ninguna terapéutica, y el otro era un ADVP del grupo III del CDC pero que ante su situación de inmunodeficiencia (CD4 193/mm<sup>3</sup>, razón CD4/CD8 de 0,35) tomaba zidovudina de forma habitual.

Analizando el estado de portador con posibles factores de riesgo: edad, sexo, conducta de riesgo, grupo del CDC y situación inmunológica, no se asociaba significativamente con ninguno de ellos en la serie analizada. Además aunque el 46,42% y el 10,71% de dichos portadores públicos seropositivos para el VIH, referían seguir tratamiento con zidovudina y ketoconazol, sin embargo, tampoco en nuestra muestra supuso una relevancia estadística.

2.3.- Comparación entre el estado de portador levaduriforme entre VIH+ y VIH- en la serie del doctorando.

#### ***Estado de portador levaduriforme cutáneo-mucoso VIH+/VIH-***

Aunque como ya he referido, se asociaba de forma significativa el aislamiento cutáneo-mucoso de levaduras a la infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana ( $P < 0,001$ ) (95 de 106 VIH+ vs 15 de 30 VIH-); si analizamos el significado clínico de dichos aislamientos, al igual que las micosis se asociaban significativamente ( $P < 0,0001$ ) a la infección VIH (52/106 vs 2/30), también el estado de portador asintomático (aislamientos sin significado clínico) lo hacía a la infección VIH ( $P < 0,005$ , 84/106 vs 15/30).

En ninguna de las dos poblaciones se aislaron levaduras en las muestras nasales (izquierda y derecha) mientras que en orina solamente se produjeron en la población con infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana.

Analizando los aislamientos responsables de colonización, en ambas poblaciones las especies más prevalentes fueron: *C. albicans* (52,74% de los aislamientos colonizantes en VIH+ vs 34,61% en VIH-), *R. rubra* (14,76% vs 23,07%) y *C. parapsilosis* (10,97% vs 15,38%). De ello se extrae que :

1) existía una predilección en ambas poblaciones de *C. albicans* por las mucosas (faringe, recto, orina y vagina) y de *C. parapsilosis* y *R. rubra* por zonas cutáneas (cuero cabelludo, axila y pubis).

2) que los aislamientos de *C. albicans* se asociaban significativamente a la infección VIH ( $P < 0,05$ ), mientras que *T. penicillatum*, *G. candidum* y *H. anomala* lo hacían a los seronegativos ( $P < 0,05$ ,  $P < 0,005$  y  $P < 0,0001$ , respectivamente).

Analizando concretamente el porcentaje de portadores asintomáticos por especie en VIH+ vs VIH-, fue respectivamente por : *C. albicans* (65/106, 61,32% vs 7/30, 23,33%), *R. rubra* (22,64% vs 10%), *C. parapsilosis* (15,09% vs 13,33%), *C. glabrata* (8,49% vs 0%), *T. beigeli* (6,60% vs 6,66%), *C. krusei* (3,77% vs 0%), *C. tropicalis* (2,83% vs 0%), *C. guilliermondii* (2,83% vs 0%), *S. cerevisiae* (0,94% vs 0%), *C. stellatoidea* (0,94% vs 0%), *Trichoderma spp* (0,94% vs 0%), *T. penicillatum* (0,94% vs 3,33%), *T. capitatum* (0,94% vs 0%), *T. candida* (0,94% vs 0%), *P. wickerhamii* (0,94% vs 0%), *R. glutinis* (0,94% vs 0%), *H. anomala* (0% vs 6,66%) y *G. candidum* (0% vs 3,33%).

Sin embargo, no existió diferencia significativa en la distribución de portadores por especie en ambas poblaciones, ni globalmente ni por especie, a excepción de una asociación entre seronegativos y el estado de portador de *H. anomala* ( $P < 0,0001$ ) y *G. candidum* ( $P < 0,005$ ). Esto difiere de la distribución por aislamientos debido a la existencia entre la

población seropositiva de portadores asintomáticos de forma persistente (33 de los 84 portadores, 33 de 106 VIH+), 23 de ellos por *C. albicans*, 3 por *R. rubra*, 5 por *C. parapsilosis* y 2 por *T. beigellii*.

### ***Estado de portador levaduriforme orofaríngeo en VIH+/VIH-***

El estado de portador orofaríngeo, se asociaba de forma significativa a la infección VIH (34,90% de los VIH+ vs 23,34% de los VIH-) ( $P < 0,005$ ), pero en ninguna de las dos poblaciones se observó asociación entre la colonización y conducta de riesgo; siendo la especie más prevalente *C. albicans* (94,91% de los aislamientos orales en VIH+ vs al 85,72% de los mismos en VIH-) (NS). Traducido a portadores orofaríngeos asintomáticos de *C. albicans*, tampoco se observó diferencia significativa entre ambas poblaciones, ya que consistieron en un 34,90% de los VIH+ vs 20% de los VIH- ).

### ***Estado de portador levaduriforme anorrectal en VIH+/VIH-***

Durante el estudio prospectivo el 23,07% (51/221) de las muestras en VIH + resultaron positivas vs el 23,33% (7/30) en VIH- (NS). Resultando especialmente significativa ( $P < 0,001$ ) la distribución por especies en ambas poblaciones: en VIH + el 81,81% de los organismos colonizantes fueron: *C. albicans* (61,81%), *C. glabrata* (12,72%) y *T. beigellii* (7,27%) , y en los VIH- la más prevalente fue *T. beigellii* (28,57%), esto suponía que se asociaba *C. albicans* a VIH+ ( $P < 0,001$ ) y *T. beigellii* ( $P < 0,05$ ), *H. anomala* ( $P < 0,005$ ) y *G. candidum* ( $P < 0,005$ ) a la seronegativa.

Presentaron colonización anorrectal el 38,67% VIH+ vs 23,33% en VIH- (NS). Sin embargo, al igual que los aislamientos, existía diferencia significativa entre la distribución de

portadores anorrectales por especie entre ambas poblaciones VIH+/VIH- ( $P < 0,005$ , respectivamente); asociándose el estado de portador rectal de *C. albicans* a la infección VIH ( $P < 0,01$ ), mientras que *T. beigellii* ( $P < 0,05$ ), *H. anomala* y *G. candidum* ( $P < 0,005$ , respectivamente) lo fueron a los seronegativos. Concretamente el porcentaje de dichos portadores sobre la totalidad de VIH+ vs VIH- fue para *C. albicans* (26,41% vs 3,33%), *T. beigellii* (1,88% vs 6,66%), *H. anomala* (0% vs 3,33%) y *G. candidum* (0% vs 3,33%).

#### ***Estado de portador levaduriforme de cuero cabelludo en VIH+/VIH-:***

De la totalidad de las muestras procesadas (251) a lo largo del estudio no existía diferencia significativa entre ambas poblaciones VIH+/VIH-, tanto en cuando a la incidencia de positivos (17,19% vs 13,33%) como en cuando a la distribución por especies de dichos aislamientos, siendo en ambas poblaciones *R. rubra* la más prevalente (44,68% de los aislamientos en individuos con infección VIH vs al 75% de los aislamientos en grupo control), siendo seguida en la población seropositiva por *C. parapsilosis* (29,73% de los aislamientos) y *C. albicans* (10,63%) y en la seronegativa por *C. albicans* (25% de los aislamientos).

El número de pacientes colonizados tampoco difería significativamente en las dos cohortes (28,30% en VIH+ vs 13,33% en VIH-), siendo los portadores de *R. rubra* los más abundantes en ambas (16,03% vs 10% de la totalidad de las mismas) y dentro de los portadores respectivos : 17/30 vs 3/4. El resto de los portadores por especie, tampoco difería significativamente entre los dos grupos.

**Estado de portador levaduriforme axilar en VIH+/VIH-:**

De la totalidad de muestras recogidas (251) resultaron positivas el 5,57%; lo que equivalía al 4,52% de las de la población seropositiva y al 13,33% de la seronegativa (NS), no existiendo tampoco diferencia significativa entre las especies recogidas en ambos grupos: *R. rubra* (50% vs 25% de los aislamientos en VIH+/VIH-), *C. parapsilosis* (30% vs 50%), *C. albicans* (20% vs 0%) y *H. anomala* (0% vs 25%), pero en ambas *R. rubra* fue la más prevalente. Ni siquiera entre los portadores por especie se encontró diferencia significativa: *R. rubra* (4,71% vs 3,33%), *C. parapsilosis* (2,83% vs 6,66%), *C. albicans* (1,88% vs 0%) y *H. anomala* (0% vs 3,33%).

**Estado de portador levaduriforme púbico en VIH+/VIH-**

El 15,83% de las muestras púbicas en VIH+ fueron positivas frente al 10% de las pertenecientes a la población VIH seronegativa (NS), existiendo una diferencia significativa entre la distribución por especies de los aislamientos en ambas cohortes (VIH+ vs VIH-) ( $P < 0,005$ ) a expensas de una asociación entre *H. anomala* y *T. penicillatum* a la seronegativa ( $P < 0,005$ , respectivamente). Concretamente, dentro de ambas poblaciones (VIH+ vs VIH-) la distribución de los porcentajes de aislamiento por especies fue de : *C. albicans* (25% vs 0%), *T. beigellii* (22,22% vs 0%), *R. rubra* (19,44% vs 33,33%), *C. parapsilosis* (13,88% vs 0%), *C. glabrata* (11,11% vs 0%), *C. tropicalis* (2,77% vs 0%), *C. guilliermondii* (2,77% vs 0%), *P. wickerhamii* (2,77% vs 0%), *H. anomala* (0% vs 33,33%) y *T. penicillatum* (0% vs 33,33%).

Todos estos resultados traducidos a portadores púbicos, suponía un 26,42% de los individuos VIH+ vs al 10% de los pertenecientes al grupo control (NS), existiendo las siguientes tasas de portadores púbicos en ambos grupos VIH+ vs VIH- con respecto a la

totalidad de los individuos de cada grupo: *R. rubra* (6,60% vs 3,33%), *C. albicans* (5,66% vs 0%), *T. beigellii* (5,66% vs 0%), *C. parapsilosis* (4,71% vs 0%), *C. glabrata* (3,77% vs 0%), *C. tropicalis* (0,94% vs 0%), *C. guilliermondii* (0,94% vs 0%), *P. wickerhamii* (0,94% vs 0%), *H. anomala* (0% vs 3,33%) y *T. penicillatum* (0% vs 3,33%).

Cabe destacar que, al igual que en los aislamientos, existía una diferencia significativa entre la distribución de los portadores por especie ( $P < 0,01$ ) entre ambas poblaciones a expensas de la asociación significativa entre la población control y los portadores públicos de *H. anomala* ( $P < 0,001$ ) y *T. penicillatum* ( $P < 0,001$ ).

### **3.- RELACIÓN ENTRE COLONIZACIÓN E INFECCIÓN POR LEVADURAS EN LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA.**

Es bien conocido que las infecciones fúngicas contribuyen de forma importante a la morbi-mortalidad de la población inmunocomprometida (151) y que en los últimos tiempos se ha producido un incremento en dicho grupo (sobre todo a expensas de la infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana) y en las medidas terapéuticas (aumento del empleo de catéteres centrales para farmacoterapia y/o nutrición parenteral, uso de drogas inductoras de neutropenia como zidovudina o ganciclovir); favoreciendo no solo las infecciones superficiales de origen micótico sino también las diseminadas. Por todo ello los clínicos necesitan conocer los cambios epidemiológicos, micológicos y terapéuticos de las micosis, pues un mejor conocimiento de las mismas permitirá un diagnóstico y tratamiento precoz, y con ello un intento de controlar la progresión de la infección VIH.

Así puedo corroborar con mi experiencia, que existe de forma significativa ( $P < 0,0001$ ) mayor prevalencia de las micosis en la población con infección VIH, siendo en nuestro medio

la criptococosis la micosis más letal y la candidosis la más común, generalmente debida a *C. albicans*.

Las dos mayores razones que pudieran influir en los tipos de cepas de *Candida* en SIDA son: la alta inmunodeficiencia resultante de la infección VIH y el uso profiláctico de antifúngico en largo períodos de tiempo.

Se asume que las infecciones por *Candida spp* proceden de la flora endógena comensal (154) y no hay razón para suponer que no suceda lo mismo en individuos con infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana. El portador de *Candida spp* en tracto digestivo puede transferir la *Candida spp* a la piel (desde la boca o ano) y a la sangre (a través de los vasos de la pared digestiva). Sin embargo, en el contexto de la infección VIH hay siempre la posibilidad de una transferencia exógena de *Candida* por contacto sexual o con agujas intravasculares contaminadas. No se disponen de datos para indicar la relativa ocurrencia de infección exógena y endógena por *Candida* en SIDA.

Por lo tanto un mejor conocimiento de la flora colonizante en población con infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana, nos permitiría valorar la colonización como factor de riesgo de infección superficial o profunda. Sin embargo en dicho grupo, existen escasos datos al respecto; mientras que sí los hay (aunque aislados) en otros pacientes inmunocomprometidos (enfermos con tumores sólidos o con procesos hematológicos malignos). Así, según Sandford (266), los cultivos superficiales de control han llegado a ser un método aceptado para evaluar la colonización de los pacientes con aplasia en el curso del tratamiento de la leucemia o en el trasplante de médula ósea. Despista el hecho, de que pese a su uso, hay pocos estudios que nos permitan valorar el valor específico de la información derivada de estos cultivos en el desarrollo de infección con el organismo detectado.

Según Pfaller (267) considera que dentro de los factores de riesgo que predisponen a los pacientes neutropénicos a sufrir infecciones oportunistas por hongos se encuentra el aislamiento de *Candida spp* o *T. beigeli* en otro lugar anatómico. De hecho, Meunier (268)

revisó 58 fungemias desarrolladas por individuos con tumores sólidos o hematológicos, desde 1984 a 1990, llamando la atención que el hongo responsable fue aislado como colonizante en el 74,5% de los casos (41/58). Desafortunadamente el significado de la presencia de *Candida spp* en la garganta, orina o heces es difícil de interpretar, ya que estos colonizan a menudo dichos lugares, en particular en enfermos que han recibido antibióticos, sin desarrollar enfermedad. Sin embargo, según Bodey & Anaissie (269), *C. tropicalis* parece ser una excepción, ya que la infección diseminada está presente en cerca del 60% de los pacientes con cultivos positivos de orina, heces o garganta. Recientemente, Opal (270) llega a la conclusión después de valorar los cultivos superficiales de rutina en pacientes neutropénicos que si bien los de bacterias son de difícil justificación, si han demostrado ser útiles para el *Aspergillus spp* y para *C. tropicalis*.

El presente estudio determinó, no solo el mayor grado de colonización levaduriforme en la infección VIH ( $P < 0,001$ ) (datos pormenorizados previamente), sino que examinó la relación entre colonización por hongos levaduriformes y la infección fúngica superficial y/o sistémica en dicha población. De hecho en la muestra analizada por el doctorando:

1- **Analizando la colonización previa como factor de riesgo**, se observó que durante el período de seguimiento, un 10% de los individuos con colonización orofaríngea desarrollaron posteriormente candidosis oral, y uno de los dos pacientes que desarrollaron micosis inguinal por *C. albicans* presentaron previamente colonización por dicha especie de forma amplia incluida región púbica.

-Sin embargo, si bien en el caso de candidemia el paciente presentaba previamente historia de colonización e infección por *Candida albicans* (dato no significativa por el tamaño de la muestra), sin embargo en las criptococosis, no se estableció relación entre colonización superficial (aunque se buscó) con infección ni tampoco con el entorno ambiental, por no realizarse dicha parte del estudio epidemiológico.

**2- Analizando la coexistencia de estado de portador sintomático y asintomático por la misma especie, resultó que el 72,22% (26 de 36) de los seropositivos que se comportaron simultáneamente como portadores sintomáticos y asintomáticos presentaban la misma especie responsable de ambas situaciones micológicas (colonización e infección). Éstos se desglosaron en:**

**1) con una sola micosis:**

1a) de los enfermos con candidosis oral: el 100% de los mismos presentaron colonización rectal asociada, y el 10% además colonización urinaria por la misma especie.

1b) de las vaginitis, todas ellas presentaron colonización de orina asociada, mientras que el 50% se asoció colonización faríngea, en el otro 50% fue rectal y púbica.

**2) con dos micosis como:**

2a) candidosis oral + vaginitis, el 100% de los pacientes tenían colonización de en área genital (recto+orina+púbis) (60% de forma permanente y el 40% transitoria)

2b) mientras que en los casos de candidosis oral con esofagitis esofágica, presentaron el 66,66% colonización rectal (50% de forma permanente), el 50% urinaria y el 16,66% en cuero cabelludo.

**3) con tres micosis: candidosis oral más balanitis más micosis inguinal: el 100% colonización rectal.**

**4) con cuatro micosis: candidosis oral más esofagitis más onicomicosis más micosis inguinal por la misma especie, en la totalidad de los pacientes se asoció colonización de recto+orina+cabeza+axial+púbis.**

5) mención a los pacientes que presentaron dos micosis por dos gérmenes distintos (candidosis oral con vaginitis o **pedra blanca genital**) ya que de forma asociada presentaron colonización múltiple por las especies implicadas.

Un análisis de la situación de dichos pacientes reflejó, como ya se mencionó en la sección de resultados, que en su mayoría sufrían síndrome de inmunodeficiencia adquirida. Solamente dos individuos pertenecían al grupo II presentando de forma aislada vaginitis y con buena situación inmunológica. Sin embargo, de forma global, el número de micosis aumentaba a medida que avanzaba el déficit inmune (ej CD4 en individuos con una micosis fue de 424/mm<sup>3</sup>, con dos de 289/mm<sup>3</sup> y con tres o más de 38,5/mm<sup>3</sup>, y la razón CD4/CD8 resultó respectivamente de: 0,41, 0,28 y 0,25).

## **VI.- CONCLUSIONES**

1- Durante los 3 años del estudio, en la casi totalidad de los pacientes con infección VIH, 89,62% (95/106), se aislaron levaduras en sus cultivos superficiales en una o varias ocasiones ( $P < 0,0001$ ); asociándose a la infección VIH, no solo la presencia de micosis (49,05% de los seropositivos vs 6,66% de los seronegativos) ( $P < 0,0001$ ) sino también, el estado de portador cutáneomucosa asintomático (79,25% vs 50%) ( $P < 0,005$ ).

Es de resaltar que el 72,22% de los individuos con infección VIH, que se comportaron simultáneamente como portadores sintomáticos y asintomáticos, presentaban la misma especie responsable de ambas situaciones micológicas: colonización e infección.

2- Cabe destacar, que no existía de forma global diferencias significativas de "portadores cutáneomucoso por especie" entre ambas poblaciones (VIH+ vs VIH-), a excepción del estado de portador de *H. anomala* y *G. candidum* asociado a la seronegativa ( $P < 0,0001$  y  $P < 0,005$ , respectivamente).

De modo que, en ambas poblaciones, el "portador cutáneomucoso de *C. albicans*" fue el más prevalente (61,32% de la población seropositiva vs 33,33% de la seronegativa), seguido por: *R. rubra* (22,64% vs 10%), *C. parapsilosis* (15,09% vs 13,33%), *T. beigellii* (6,60% vs 6,66%), *C. glabrata* (8,49% vs 0%), *H. anomala* (0% vs 6,66%) y *G. candidum* (0% vs 3,33%). Es más, existía en ambas, una predilección de *C. albicans* por las mucosas (faringe, recto, orina, vagina) y de *R. rubra* y *C. parapsilosis* por cuero cabelludo y axila. Mención especial por la zona púbica que, mientras en la seronegativa las especies más aisladas fueron *R. rubra* y *C. parapsilosis*, en la seropositiva lo fueron: *C. albicans*, *T. beigellii* y *R. rubra*.

3- Además el 39,28% de los "portadores cutáneomucosos asintomáticos con infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana", fueron persistentemente portadores,, siendo las especies responsables: *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *R. rubra* y *T. beigellii*. Es más, el 82%

de dichos portadores crónicos, presentaron siempre el mismo reservorio: *R. rubra* y *C. parapsilosis*, cuero cabelludo; *T. beigellii*, área genital (sobre todo pubis, también recto y orina) y *C. albicans*, mucosas (sobre todo faringe, también recto y orina).

4- Es de destacar que, mientras la tasa de portador levaduriforme cutáneo y rectal, no difería significativamente entre la población con/sin infección por el *VIH-1*, si se demostró que se asociaban significativamente a la infección *VIH-1*, tanto el estado de portador oral (34,90% en VIH+ vs 20% en VIH-) como el urinario (20, 75% vs 0%) ( $P < 0,005$  y  $P < 0,05$ , respectivamente). Es más, este último reflejaba una mayor predilección por el sexo femenino ( $P < 0,005$ ); presentando el 50% de dichas portadoras, vulvovaginitis por la misma especie, cuyo verdadero significado de arrastre o colonización hubiese requerido un taponamiento vaginal previo a la micción.

5- Sin embargo, la "tasa de portadores asintomáticos de forma persistente" fue: a nivel anorrectal de un 14,63% de dichos portadores (por *C. albicans* y *T. beigellii*), en cuero cabelludo de un 16,66% de los mismos (*R. rubra* y *C. parapsilosis*) y un 14,20% de los púbicos (*C. albicans* y *T. beigellii*). Siendo los portadores crónicos de *C. albicans* casos sida con candidosis accesorias; mientras que los de *T. beigellii* uno era homosexual asintomático y el otro adicto a drogas por vía parenteral con déficit inmune ligero.

6- En lo que respecta a la distribución de "portadores por especie", no existía diferencia significativa entre ambas poblaciones (*VIH+* vs *VIH-*) ni a nivel orofaríngeo ni urinario, ni cutáneo; siendo como era de esperar la especie más prevalente en las dos primeras: *C. albicans* (34,90% vs 20% para cavidad oral y 16,03% vs 0%, en la orina); cuero cabelludo y pubis, *R. rubra* (16,03% vs 10% y 6,60% vs 3,33%, respectivamente) y en la axila, aunque *R. rubra* se asociaba a la cohorte en estudio (4,71% vs 3,33%) y *C.*

*parapsilosis* lo hizo al control (2,83% vs 6,66%) (dicha asociación no presentaba relevancia estadística).

No obstante, el estado de portador anorrectal de *C. albicans* (26,41% vs 3,33%) se asociaba a la infección VIH ( $P < 0,01$ ); mientras que al grupo control fue el estado de portador anorrectal de: *T. beigelii* (1,88% vs 6,66%) ( $P < 0,05$ ), *H. anomala* y *G. candidum* (0% vs 3,33%, respectivamente) ( $P < 0,005$ , ambos).

7- Si bien es bien conocido, que el estado de portador levaduriforme oral, en la infección VIH, se asocia significativamente con el grupo IV del CDC y con contajes de  $CD_4$  inferiores a  $400/mm^3$  (datos que corroboro con este estudio prospectivo); es de resaltar la asociación a dicho grupo, no solo por parte de la colonización cutáneomucosa ( $P < 0,005$ ) sino también la rectal ( $P < 0,001$ ). Todo ello en línea con la situación inmune, de hecho:

1) la media de linfocitos  $CD_4$  en la población con infección VIH y colonización cutáneomucosa con/sin micosis ( $478,52/mm^3$ ), era significativamente:

.inferior ( $P < 0,05$ ) a la de la población estéril ( $691,79/mm^3$ ), y

.superior ( $P < 0,005$ ) a la de los individuos en el que todos sus aislamientos tenían significado clínico ( $219,94/mm^3$ ); y

2) la media en los portadores anorrectales ( $396,71/mm^3$ ) fue significativamente inferior al resto de seropositivos ( $P < 0,05$ ).

Mientras que el estado de portador urinario y cutáneo, no se asociaba de forma significativa a ningún grupo ni déficit inmune subyacente.

8- El examen directo negativo y el cultivo positivo con escaso número de colonias ( $< 30$  UFC/placa) correspondía a un bajo número de elementos fúngicos y a la colonización; mientras que cuando el examen directo era positivo, se correlacionaba con cultivos masivos

(> de 30 UFC/placa) y por lo tanto con la presencia de un elevado número de elementos fúngicos e infección.

Al mismo tiempo, los resultados reflejaban que en el curso de la candidosis orofaríngea, se producía una evolución satisfactoria (ausencia de síntomas clínicos y mejoría de los resultados micológicos: esterilización o disminución en el conteo de colonias con examen directo negativo) cuando se instauraba tratamiento con zidovudina ( $P < 0,05$ ); mientras que dicho tratamiento también se asociaba significativamente ( $P < 0,01$ ) a la presencia de portador rectal levaduriforme.

9- La presencia de candidosis orofaríngea, no solo se asociaba de forma significativa a la presencia de otras infecciones oportunistas y micosis (ej: **esofagitis candidiásica**, 31,25% de las candidiasis orales,  $P < 0,00001$ ; **dermatomicosis**, 12,5% de candidosis orales,  $P < 0,05$ ), sino que también podemos emplearla como factor de riesgo significativo de desarrollo de otras micosis como: **esofagitis candidiásica**, **dermatomicosis** y **micosis sistémica**. Concretamente, la presencia de **candidosis oral** en la infección por el *Virus de Inmunodeficiencia Humana tipo 1*, supone en dicha población un riesgo relativo:

- superior a 100 a desarrollar **esofagitis candidiásica**, en un intervalo medio de tiempo de 11,01 meses ( $ds=0,99$ ) ( $P < 0,001$ )

- superior a 6 a desarrollar **dermatomicosis** ( $P < 0,05$ ) en un tiempo de seguimiento medio de 14,03 meses ( $ds=4,96$ ), y

- superior a 100 a la presencia de **micosis sistémica** ( $P < 0,05$ ) en un tiempo medio de 22 meses ( $ds=1,65$ ).

Mientras que de igual manera la **esofagitis candidiásica** supone un riesgo a desarrollo posterior de **dermatomicosis** 5,33 veces superior al resto de seropositivos sin **esofagitis** ( $P < 0,05$ ).

También, aunque los resultados del doctorando solo fueron indicativos, coincide con Plettenberg, en que la **candidosis orofaríngea** es un factor de riesgo y mal pronóstico de desarrollo de SIDA, ya que: no solo el 64,58% de los casos de **candidosis oral** fueron catalogados como sida (la mayoría coincidieron en el tiempo), sino que, el 22,72% de las candidosis desarrollaron sida en un tiempo medio de 10,17 meses ( $ds=3,61$ ), a diferencia del 6,89% de los seropositivos sin candidosis oral.

10- El conteaje de linfocitos  $CD_4$  no solo puede emplearse como:

1) **valor predictivo positivo pre-candidosis oral y pre-esofagitis candidiásica**, ya que individuos con infección VIH con valores inferiores a  $400/mm^3$ , tuvieron riesgos relativos 6,4 y 3,8 veces superior al del resto de seropositivos sin dichas cifras, a desarrollar significativamente ( $P<0,001$  y  $P<0,05$ , respectivamente) dichas micosis, en 16,42 meses ( $ds=0,45$ ) y 15,49 meses ( $ds=0,83$ ), respectivamente. Lo que equivalía para la primera de un VPP del 78%.

2) sino que además una vez diagnosticada la **candidosis orofaríngea**, podemos valorar la presencia de formas pseudomembranosas, hecho en que coincido con Bruatto (1991), porque en este estudio se asociaba la presencia de **candidosis oral** a valores de  $CD_4$  inferiores a  $200/mm^3$  ( $P<0,00001$ ), siendo además la forma pseudomembranosa la más usual.

11- En lo que respecta a la B2 microglubulina sérica, valores superiores a 3,5 mgr/L se asociaban de forma significativa no solo a la presencia de **candidosis orofaríngea** (presente en el 73,68% de los mismos,  $P<0,001$ ) sino que individuos con infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana tipo 1 con dicho valor tuvieron un riesgo relativo a desarrollar **esofagitis candidiásica** 9 veces superior al resto, en un tiempo medio de 17,20 meses ( $ds=0,31$ ) ( $p<0,05$ ).

Además la presencia de Antígeno p24 positivo, se asociaba significativamente no solo a la **candidosis oral** (37,5% de los mismos,  $P < 0,001$ ) sino también a la **esofagitis candidiásica** (53,33% de los mismos,  $P < 0,01$ ). Es más los seropositivos con dichos valores desarrollarían 13,5 veces más frecuentemente **esofagitis** que el resto ( $P < 0,0001$ ), tras un seguimiento medio de 15,7 meses ( $ds = 0,85$ ).

12- Los resultados reflejaron, no solamente que las distintas micosis suelen asociarse y que suponen en sí mismas un factor de riesgo significativo para el desarrollo ulterior de otras, sino que **analizando la colonización previa como factor de riesgo**, se observó que durante el período de seguimiento, un 10% de los individuos con colonización oral desarrollaron posteriormente candidosis orofaríngea, y uno de los dos pacientes con micosis inguinal por *C. albicans* presentó colonización púbica amplia previa. Es más, si bien en el caso de candidemia el paciente presentaba previamente historia de colonización e infección por *Candida albicans*, sin embargo en las criptococosis, no se estableció dicha relación. Es más el 72,22% de los individuos *VIH* portadores sintomáticos y asintomáticos tuvieron como agente responsable la misma especie fúngica.

## **VII.- RESUMEN**

FACULTAD: Medicina. Universidad Complutense de Madrid.

TÍTULO DE LA TESIS: Micosis y colonización por levaduras en la infección VIH:  
Estudio prospectivo.

RESUMEN: Las micosis, colaboran de forma importante en la morbi-mortalidad de los individuos con infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana, sin embargo su verdadera prevalencia en nuestro medio así como la repercusión que la colonización superficial por levaduras pudiera tener sobre ellas no es del todo bien conocida. Es más existen escasos estudios sobre la flora levaduriforme endógena en el paciente con infección VIH. Con dicho motivo se llevó a cabo un estudio prospectivo desde Enero 1990 a Diciembre de 1992, en el que se ha comparado un grupo control (n=30) con un grupo de pacientes con infección VIH tipo I (n=106). El 72,64% de estos últimos fueron seguidos con una media de tiempo de observación entre las citas de 16,06 meses (ds=0,44), de ellos el 50,06% en dos ocasiones y el 45,46% en tres.

Los resultados reflejaron que en la casi totalidad de los pacientes con infección VIH se aislaron levaduras (90% de los VIH+ vs 50% VIH- ) (P<0,0001), lo que atendiendo a su significado clínico o colonizante reflejó que tanto las micosis (49% VIH+ vs 7% VIH-) como el estado de portador cutáneomucoso asintomático de levaduras ( 79% VIH+ vs 50% VIH-) se asociaban a la infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana tipo I de forma significativa (P< 0,0001 y P< 0,005, respectivamente). Es de señalar que el 72,22% de los VIH+ que se comportaron simultáneamente como portadores sintomáticos y asintomáticos, presentaban la misma especie responsable de ambas situaciones micológicas: infección y colonización.

Se aislaron 20 organismos distintos, sin embargo los agentes responsables de micosis fueron: hongos dermatofitos (*T. rubrum* y *E. floccusum*) y diversas levaduras: *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *T. beigellii*, y *R. rubra* (todas ellas implicadas en infecciones superficiales), mientras que *C. albicans* y *Cryptococcus neoformans* var *neoformans* lo estuvieron en infecciones profundas.

Como era lo esperable las micosis más prevalentes fueron la candidosis oral y la esofagitis; de modo que, no solamente se asociaba significativamente la presencia de infección fúngica a otras micosis, sino que la presencia de algunas de ellas era un factor de riesgo para la aparición de otras. La presentación de las distintas formás clínicas se asocian significativamente al estado inmunológico, pudiendo incluso emplearse algunos de ellos (CD4, B2 microglobulina) como valores predictivos pre-micosis.

Cabe destacar, que no existía diferencia significativa entre las especies responsables del estado de portador cutáneomucoso entre ambas poblaciones, con una predilección en ambas de *C. albicans* por mucosas y de *R. rubra* y *C.parapsilosis* por cuero cabelludo y axila. Mención especial por el área púbica donde en la seronegativa fueron *R. rubra* y *C. parapsilosis* y en la seropositiva *C. albicans*, *R. rubra* y *T. beigellii*. Siendo el 39,28% de los portadores VIH+, persistentemente portadores, presentando en el 82% de los mismos el mismo reservorio: *R. rubra* y *C. parapsilosis*, cuero cabelludo; *T. beigellii*, área genital y *C. albicans*, mucosas.

Analizando cada uno de los focos; solamente se demostró una tasa de portadores asintomáticos significativamente mayor en la infección VIH, a nivel oral ((P<0,005) y urinario (P< 0,05), mientras que a nivel de especies no existía diferencia significativa.

## **VIII.-BIBLIOGRAFÍA**

- 1.- Ellerman V, Bang O. Experimentelle Leukämie bei Hühnern Centralbl Bakteriol 1908; 46: 595-605.
- 2.- Rous P. Transmission of a malignant new growth by means of a cell-free filtrate. JAMA 1911; 56: 198-204.
- 3.- Morgan DA, Ruscetti FL, Gallo RC. Selective in vitro growth of T-lymphocytes from normal human bone marrow. Science 1976; 193: 1007-1010.
- 4.- Poiesz BJ, Ruscetti FW, Mier JW et al. T-cell lines established from human T-lymphocytic neoplasias by direct response to T-cell growth factor. Proc Natl Acad Sci USA 1980; 77: 6815-9.
- 5.- Poiesz BJ, Ruscetti FW, Gazdar AF et al. Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma . Proc Natl Acad Sci. USA 1980; 77: 7415-9.
- 6.- Poiesz BJ, Ruscetti FW, Reitz MS et al. Isolation of a new type C retrovirus (HTLV) in primary uncultured cells of a patient with Sézary T-cell leukaemia. Nature 1981; 294: 268-71.
- 7.- Kalyanaraman VS, Sargadharan MG, Robert-Guroff M, et al. A new subtype of human T-cell leukemia virus (HTLV) associated with a T-cell variant of hairy cell leukemia. Science 1982; 218: 571-5.
- 8.- Gottlieb MS, Schroff R, Schanker HM et al. Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: Evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. N Engl J Med 1981; 305: 1425-31.
- 9.- Masur H, Michelis MA, Greene JB, et al. An outbreak of community-acquired *Pneumocystis carinii* pneumonia: Initial manifestation of cellular immune dysfunction. N Engl J Med 1981; 305: 1431-8.

- 10.- Anderson LJ, Jarrett WF, Jarrett O, et al . Feline leukemia virus infection of Kittens: Mortality associated with atrophy of the thymus and lymphoid depletion .JNCI 1971; 47: 807-17.
- 11.- Barré-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS).Science 1983; 220: 868-871.
- 12.- Gallo R, Salahuddin S, Popovic M et al. Frequent detection and isolation of cytopathic retrovirus (HTLV-III) from patients with AIDS and at risk for AIDS. Science 1984; 224: 500-504.
- 13.- Levy JA, Hoffman AD, Kramer SM et al. Isolation of lymphocytopathic retroviruses from San Francisco patients with AIDS. Science 1984; 225: 840-842.
- 14.- Coffin JM, Haase A, Levy JA et al . Human immunodeficiency viruses. Science 1986; 232: 697.
- 15.- Clavel F, Guetard F, Brun-Vezinet F, et al. Isolation of a new human retrovirus from West African patients with AIDS. Science 1986; 233: 343-6.
- 16.- Kanki PJ, Barin F, M'Boup M, et al. New human T-lymphotropic retrovirus related to simian T-lymphotropic virus tipe III (STLV-III). Science 1986; 232: 238-40.
- 17.- CDC.- Center for Disease Control Task Force on Kaposi Sarcoma and opportunistic infections. Epidemiological aspects of the current outbreak of Kaposi Sarcoma and opportunistic infections. N Engl J Med 1982; 306: 248-252
- 18.- Jaffe HW, Choik, Thomas PA et al. National case control study of Kaposi sarcoma and pneumonia in homosexual men. I. Epidemiologic results. Ann Intern Med 1983; 99: 145-151.
- 19.- Davis KC, Horsburgh CR Jr, Hasiba U et al. Acquired immunodeficiency syndrome with hemophilia. Ann Intern Med 1983; 98: 284.

- 20.- Poon MC, Landay A, Prasthofer EF et al. Acquired immunodeficiency syndrome with *Pneumocystis carinii* pneumonia and *Mycobacterium avium-intracellulare* infection in a previously healthy patient with classic hemophilia. *Ann Intern Med* 1983; 98: 287-290.
- 21.- Elliot JL, Hoppes WL, Platt MS et al. The acquired immunodeficiency syndrome and *Mycobacterium avium-intracellulare* bacteriemia in a patient with hemophilia. *Ann Intern Med* 1983; 98: 290.
- 22.- Curran JW, Lawrence DN, Jaffe H et al. Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) associated with transfusion. *N Engl J Med* 1984; 310: 69-75.
- 23.- Pape J, Liautand B, Thomas F, et al. Characteristic of the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) in Haiti. *N Engl Med* 1983; 309: 945-950.
- 24.- Harris C, Small LB, Klein RS et al. Immunodeficiency in female sexual partners of men with acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1983; 308: 1181-1184.
- 25.- Rubinstein A, Sicklick M, Gupta A et al. Acquired immunodeficiency with reversed T4/T8 ratio in infants born to promiscuous and drug-addicted mothers. *JAMA* 1983; 249: 2350-2356.
- 26.- Levy JA, Kaminsky LS, Morrow WJW, et al. Infection by the retrovirus associated with the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 1985; 103: 694-699
- 27.- Rabson AB, Martin MA. Molecular organization of the AIDS retrovirus. *Cell* 1985; 40: 477-80.
- 28.- Shaw GM, Vong-Staal F y Gallo RC. Etiología del SIDA: virología, biología molecular y evolución de los virus de la inmunodeficiencia humana. En: DeVita VT JR, Hellman S, Rosenberg SA. editores. SIDA: etiología, diagnóstico, tratamiento y prevención . 2ª ed. Barcelona: Salvat 1990: 11-31.

- 29.- Levy JA. Features of HIV and the host response that influence progression to disease. In: Sande MA, Volberding PA, eds. 2<sup>a</sup> ed. Philadelphia: Saunders Company, 1990: 23-37
- 30.- Garcia Díaz JD, Guijarro Herraiz C, Alcami Pertejo J. El virus de la inmunodeficiencia humana. En: Costa JR, Damiano A, Rubio R, Editores. La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana: patogenia, diagnóstico y tratamiento. Barcelona: Cartonplex, 1991: 20=30.
- 31.- Gallo R, Wong-Staal F, Montagnier L, et al. HIV/HTLV gene nomenclature. Nature 1988; 333: 504.
- 32.- Dalglish AG, Beverly CL, Clapham PR et al. The CD4 (T4) antigen is an essential component of the receptor for the AIDS retrovirus. Nature 1984, 312: 763-767.
- 33.- Klatzmann D, Champagne E, Charnaret S, et al . T-Lymphocyte T4 molecule behaves as the receptor for human retrovirus LAV. Nature 1984; 312: 767-768.
- 34.- McDougal JS, Kennedy MS, Slich JM, et al. Binding of HTLV-III/LAV to T4+ cells by a complex of the 110k viral protein and the T4 molecule. Science 1985; 231: 382-385.
- 35.- Levy JA, Shimabukuro J, McHugh T, et al. AIDS associated retrovirus (ARV) can productively infect other cells besides human T helper cells. Virology 1985; 147: 441-448.
- 36.- Ho DD, Rota TR, Hirsch MS. Infection of monocyte/macrophages by human T lymphotropic virus type III. J Clin Invest 1986; 77: 1712-1715.
- 37.- Nicholson JKA, Cross GD, Callaway CS et al. In vitro infection of human monocytes with human T-lymphotropic virus tipe III/lymphadenopathy-associated virus (HTLV-III/LAV). J Immunol 1986; 137: 323-329.
- 38.- Salahuddin SZ, Rose RM, Groopman JE, et al. Human T lymphotropic virus type III infection by human alveolar macrophages. Blood 1986; 68: 281-284.

- 39.- Gartner S, Markovits P, Markovits DM, et al . The role of mononuclear phagocytes in HTLV-III/ALV infection. *Science* 1986; 233: 215-224.
- 40.- Koenig S, Gendelman HE, Orenstein JM, et al. Detection of AIDS virus in macrophages in brain tissue from AIDS patients with encephalopathy. *Science* 1986; 233: 1089-1193.
- 41.- Fauci AS. The human immunodeficiency virus: infectivity and mechanisms of pathogenesis. *Science* 1988; 239: 617-622.
- 42.- Ziza JM, Brun-Vezinet F, Venet A, et al. Lymphadenopathy associated virus isolated from bronchoalveolar lavage fluid in AIDS-related complex with lymphoid interstitial pneumonitis (Letter). *N Engl J Med* 1985; 313: 183.
- 43.- Ho DD, Rota TR, Schooley RT, et al. Isolation of HTLV-III from cerebrospinal fluid and neural tissues of patients with neurologic syndromes related to the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med*. 1985; 313: 1493-1497.
- 44.- Zagury D, Bernard J, Leibowitch J, et al. HTLV-III in cells cultured from semen of two patients with AIDS . *Science* 1984; 226: 449-451.
- 45.- Vogt MW, Witt DJ, Craven DE, et al. Isolation of HTLV-III/LAV from cervical secretions of women at risk for AIDS. *Lancet* 1986; 1: 525-527.
- 46.- Wofsy CB, Cohen JB, Hauer LB, et al. Isolation of AIDS- associated retrovirus from genital secretions of women with antibodies to the virus. *Lancet* 1986; 1: 527-529.
- 47.- Thiry L, Sprecher-Goldberger S, Jonckheer T, et al. Isolation of AIDS virus from cell-free breast milk of three healthy virus carriers (letter). *Lancet* 1985; 2: 891-892.
- 48.- Groopman JE, Salahuddin SZ, Sarngadharan MG, et al. HTLV-III in saliva of people with AIDS-related complex and healthy homosexual men at risk for AIDS. *Science* 1984; 226: 447-449.
- 49.- Ho DD, Byington RE, Schooley RT, et al. Infrequency of isolation of *HTLV-III* virus from saliva in AIDS (letter). *N Engl J Med* 1985; 313: 1606.

- 50.- Mundy DC, Schinazy RF, Gerber AR, et al. Human immunodeficiency virus isolated from amniotic fluid (Letter). *Lancet* 1987; 2: 459-460.
- 51.- Fujikawa LS, Salahuddin SZ, Palestine AG, et al. Isolation of human T-lymphotropic virus type III from the tears of a patient with the acquired immunodeficiency syndrome. *Lancet* 1985; 2: 529-530.
- 52.- McGrath MS. *HIV* isolation and cultivation . In: Cohen PT, Sande MA, Volderbing PA. The AIDS knowledge base. Waltham: Massachusetts, 1990: 2.1.4.
- 53.- Mittelman, Wong G, Safai B, et al . Analysis of T cell subsets in different clinical subgroups of patients with the acquired immune deficiency syndrome. *Am J Med* 1985; 78: 951-956
- 54.- Polk BF, Fox R, Bookmeyer R, et al. Predictors of the acquired immunodeficiency syndrome developing in a cohort of seropositive homosexual men. *N Engl J Med* 1987; 316: 61-66.
- 55.- Goedert JJ, Bigga RJ, Melbye M, et al. Effect of T4 count and cofactors on the incidence of AIDS in homosexual men infected with human immunodeficiency virus. *JAMA* 1987; 257: 331-334.
- 56.- Rabson AB. The molecular biology of *HIV* infection: clues for possible therapy. In: Levy JA, ed. *AIDS Pathogenesis and treatment*. New York: Marcel Dekker; 1988.
- 57.- Leonard R, Zagury D, Desportes I, et al. Cytopathic effect of human immunodeficiency virus in T4 cells is linked to the last stage of virus infection. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85: 3570-3574.
- 58.- Sodrowski J, Goh WC, Rosen C, et al. Role of the *HTLV-III/LAV* envelope in syncytium formation and cytopathicity. *Nature* 1986; 322: 470- 474.
- 59.- Lifson JD, Reyes, McGrath MS, et al. AIDS retrovirus induced cytopathology: giant cell formation and involvement of CD4 antigen. *Science* 1986; 232: 1123-1127.

- 60.- Lifson JD, Feinberg MB, Reyes GR, et al. Induction of CD4-dependent cell fusion by the *HTLV-III/LAV* envelope glycoprotein . *Nature* 1986; 323: 725-728.
- 61.- Yoffe B, Lewis DE, Petrie BL, et al. Fusion as a mediator of cytolysis in mixtures of uninfected CD4+ lymphocytes and cells infected by human immunodeficiency virus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84: 1429- 1433.
- 62.- Ewing EP, Chandler FW, Spira TJ, et al. Primary lymph node pathology in AIDS and AIDS-related lymphadenopathy. *Arch Pathol Lab Med* 1985; 109: 977.
- 63.- Alcover A, Ramarli D, Richardson NE, et al. Functional and molecular aspects of human T lymphocyte activation via T3-T1 and T11 pathways. *Immunol Rev* 1987: 95: 5-6.
- 64.- Alcami J. Patogenia de la infección por el VIH. En: Costa JR, Damiano A, Rubio R, editores. *La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana: patogenia, diagnóstico y tratamiento*. Barcelona: Cartonplex, 1991: 31-42.
- 65.- Moss AP, Bacchetti P. Natural history of *HIV* infection. *AIDS* 1989; 3: 55-61.
- 66.- Muñoz A, Wang MC, Bass S et al. Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)-free time after human immunodeficiency virus type 1 (*HIV-1*) seroconversion in homosexual men. *Am J Epidemiol* 1989; 130: 530-539.
- 67.- Medley GF, Anderson RM, Cox DR, Billard L. Incubation period of AIDS in patients infected via blood transfusion. *Nature* 1987; 328: 719-721.
- 68.- Rutherford GW, Lifson AR, Hessel NA et al. Course of *HIV-1* in a cohort of homosexual and bisexual men: an 11 year follow-up study. *Br Med J* 1990; 301: 1183-1188.
- 69.- Rezza G, Lazzarin A, Angarano G et al. The natural history of HIV infection in intravenous drug users: risk of disease progression in a cohort of seroconverters. *AIDS* 1989; 3: 87-90.

- 70.- Lange MA, de Wolf F, Goudsmit J. Markers for progression of *HIV* infection. *AIDS* 1989; 3 (supp J): S153-160.
- 71.- Fahey JL, Taylor JMG, Detels R et al. The prognostic value of cellular and serologic markers in infection with human immunodeficiency virus type 1. *N Engl J Med* 1990; 322: 166-172.
- 72.- CDC. Classification system for human T lymphotropic virus type III, lymphadenopathy associated virus infections. *MMWR*. 1986; 35: 334-339.
- 73.- CDC. Revision of the CDC surveillance case definition for acquired immunodeficiency syndrome . *MMWR* 1987; 36 (suppl): 1S-15S.
- 74.- CDC. Classification system for human immunodeficiency virus (HIV) infection in children under 13 years of age. *MMWR* 1987; 36: 225-226.
- 75.- WHO. Interim proposal for a WHO staging system for HIV infection and diseases. *Weekly Epidemiol Record* 1990; 65: 221-224.
- 76.- CDC 1991. Classification system for HIV infection and expanded AIDS case definition in adolescents and adults. Draft, August, 19, 1991.
- 77.- Sandler SG, Doodd RY, Fang CT. Pruebas diagnòsticas de la infecciòn por HIV: serologia. En: DeVita Jr, Hellman S, Rosenberg SA. *SIDA: etiologia, diagnòstico, tratamiento y prevenciòn*. 2ª ed. Barcelona: Salvat 1990: 123-37.
- 78.- Allain JP, Laurian Y, et al. Serological markers in early stages of human immunodeficiency virus infection in haemophiliacs. *Lancet* 1986; 2: 1233-1236.
- 79.- Ranki A, Kronh M, et al. Long latency precedes overt seroconversion in sexually transmitted human-immunodeficiency-virus infection. *Lancet* 1987; 1: 589-593.
- 80.- CDC *MMWR*, 1991; 40: 681.
- 81.- Fischl MA. Treatment of HIV infection. In: Sande MA, Volderding PA. *The medical management of AIDS*. 2ª ed Philadelphia. Saunder Company, 1990: 103-113.

- 
- 82.- Yarchoan R, Broder S. Tratamiento farmacológico de la infección por HIV. En: DeVita U, Hellman S, Rosenberg SA. SIDA: etiología, diagnóstico, tratamiento y prevención. 2ª ed Barcelona: Salvat 1990: 281-297.
- 83.- Crowe S, McGrath M, Volberding P. Anti-HIV drug therapy. AIDS Clinical Care 1990; 2: 17-20.
- 84.- Fischl MA, Richman DD, Gioco MH et al. The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex: a double-blind placebo controlled trial. N Engl J Med 1987; 317: 185-191.
- 85.- Fischl MA, Parker CB, Pettinelli C et al. A randomized controlled trial of a reduced daily dose of zidovudine in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. N Engl J Med 1990; 323: 1009-1014.
- 86.- Rubin RH. Fungal and Bacterial infections in the immunocompromised host. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1993; 12 (1): 42-48.
- 87.- Wheat LJ. Diagnosis and management of fungal infections in AIDS. Curr Opin Infect Dis 1993; 6: 617-627.
- 88.- Leaf H and Simberkoff MS. Invasive trichosporonosis in a patient with the acquired immunodeficiency syndrome. J Infect Dis 1989; 160: 356.
- 89.- Causey DM, Leedom JM and Olsen C. *Rhodotorula rubra* septicemic in an AIDS patient with an in-dwelling Hickman catheter, Abstract V Intern Conf AIDS, Montreal 1989.
- 90.- Alsina A, Mason M, Uphoff RA, Riggsby WS, Becker JM, Murphy D. Catheter-associated *Candida utilis* fungemia in a patient with acquired immunodeficiency syndrome: species verification with a molecular probe. J Clin Microbiol 1988; 26: 621-624.

- 91.- Smith AG, Bustamante CI and Gilmor GD. Zygomycosis (absidiomycosis) in AIDS patients. *Mycopathologia* 1989; 105: 7.
- 92.- Mostaza JM, Barbado J, Fernando-Martin J, Pena-Yanez J and Vazquez-Rodriguez JJ. Cutaneoarticular mucormycosis due to *Cunninghamella bertholletiae* in a patient with AIDS. *Rev Infect Dis* 1989; 11: 316.
- 93.- Male O. Synopsis of mycotic infections in AIDS. Frisch P, Schuler G, Hintner H (eds): *Immunodeficiency and Skin, Curr Probl Dermatol*. Basel, Karger, 1989; 18: 241-249
- 94.- Holmberg k and Meyer RD. Fungal infections in patients with AIDS and AIDS-related complex. *Scand J Infect Dis* 1986; 18: 179-192.
- 95.- Margolik JB, Volkman DJ, Folks TM and Fauci AS. Amplification of HTLV infection by antigen-induced activation of T cells and direct suppression by virus of lymphocyte blastogenic responses. *J Immunol* 1987, 138: 1719.
- 96.- Drouhet E and Dupont B. Mycoses in aids patients: an overview. *Mycoses in AIDS patients*, ed: H Vanden Bossche et al, N Y, 1990; 27-53.
- 97.- Klein RS, Harris CA, Small CB, Moll B, Lesser M, Friedland GH. Oral candidiasis in high-risk patients as the initial manifestation of acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1984; 311: 354-357.
- 98.- Murray HW, Godbold JH, Jurica KB, Roberts RB. Progression to AIDS in patients with lymphadenopathy or AIDS related complex: reappraisal of risk and predictive factors. *Am J Med* 1989; 86: 533-538.
- 99.- Phair J, Munoz A, Detels R, Kaslow R, Rinaldo C, Saah A and the Multicenter AIDS Cohort Study Group. The risk of *Pn. carinii* pneumonia among men infected with human immunodeficiency virus type I. *N Engl J Med* 1990; 322; 161-165.
- 100.- Masur H, Ognibene FP, Yarchoan R, et al. CD4 counts as predictors of opportunistic pneumonias in human immunodeficiency virus (HIV) infection. *Ann Intern Med* 1989; 111: 223-231.

- 101.- Nan Scott E, Kaufman L, Brown AC, Muchmore HG. Serologic studies in the diagnosis and management of meningitis due to *Sporothrix schenckii*. N Eng J Med 1987; 317: 935-940.
- 102.- Swartz MN. Chronic meningitis- many causes to consider. N Engl J Med 1987; 317: 957-959.
- 103.- Heinemann MH, Bloom AF, Horowitz J. **Candida albicans** endophthalmitis in a patient with AIDS. Arch Ophthal 1978; 105: 1172-1173.
- 104.- Schuman JS, Friedman AH. Retinal manifestations of the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS): *Cytomegalovirus*, *Candida albicans*, *Cryptococcus*, *Toxoplasmosis* and *Pneumocystis carinii*. Trans Ophthal Soc UK 1983; 103: 177-190.
- 105.- Radin DR, Fong TL, Halls JM, Pontrelli GN. Monilial enteritis in acquired immunodeficiency syndrome. Am J Roentg 1983; 141: 1289-1290.
- 106.- Wilkes Ms, Fortin AH, Felix JC, Godwin TA, Thompson WG. Value of necropsy in acquired immunodeficiency syndrome. Lancet 1988; 2: 85-88.
- 107.- Centers for Disease Control. Update: acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)- United States MMWR 1982; 31: 507-514.
- 108.- Centers for Disease Control. Revision of the case definition of acquired immunodeficiency syndrome for national reporting- United States. MMWR 1985; 34: 373-375.
- 109.- Centers for Disease Control. Revision of the CDC surveillance case definition for acquired immunodeficiency syndrome. MMWR 1987; 36 (Suppl): 1S-15S.
- 110.- Billy H. Cooper. Taxonomía, clasificación y nomenclatura de los hongos. Manual de Microbiología Clínica. Ed: Lennette. Balows. Hausler. Shadomy. 4ª ed. 46,pp 619-624.

- 111.- Billy H. Cooper, Margarita Silva-Hutner. Levaduras de importancia médica. Manual de Microbiología Clínica. Ed: Lennette, Balows, Hausler, Shadomy. 4ª ed. Cap 49, pp 660-678.
- 112.- Kreger-Van Rij, N.J.W. (ed), 1984. The yeasts, a taxonomic study. Elsevier Science Publishing Co. Inc. New York.
- 113.- John E Bennett. Micosis. Principios y Práctica de las Enfermedades Infecciosas. 3ª ed. 1991; 234: 2056-2057.
- 114.- Odds FC. Ecology of *Candida* and epidemiology of candidosis. *Candida* and Candidosis. A review and bibliography. 2ª ed. Balliere Tindall. London 1988; 7: 68-92.
- 115.- John E. Edwards. Especies de *Candida*. Principios y Practica de las Enfermedades Infecciosas. 3ª ed. 1991; 235: 2057-2072.
- 116.- Kashbur IM, Aylifge GAJ, Geroge RH. The survival of *Candida albicans* in moist and dry environments. J Hosp Infect 1980; 1: 349-356.
- 117.- Feo M. Supervivencia y desinfección de *Candida albicans* en el cepillo de dientes. Mycopathologia 1981; 74: 129-134.
- 118.- Koch Y, Koch HA. Zur epidemiologie der Candidosen des Mund- Pharynx- Raumer. Mykosen 1981; 24: 197-202.
- 119.- Odds FC. *Candida* and Candidosis. Baltimore University Park Press 1979.
- 120.- Schonheyder H, Melby M, Biggar RJ, Ebbesen P, Neuland CY, Stenderup A. Oral yeast flora and antibodies to *Candida albicans* in homosexual men. Mykosen 1984; 27: 153-158.
- 121.- Torsander J, Morfeld-Manson L, Biberfeld G, Karlson A, Putkonen PO, Wasserman J. Oral *Candida albicans* in HIV infection. Scand J Infect Dis 1987; 19: 291-295.
- 122.- Korting HC. Skin candidosis in AIDS patients. Effects of ketoconazole and itraconazole. Focus and tissue levels. Mycoses in AIDS patients, ed: H. Vanden Bossche et al .Plenum Press New York 1990; 255-264.

- 123.- Cohen R, Roth FJ, Delgado E. et al . Fungal flora of the normal human small and large intestine. N Engl J Med 1969; 280: 638-641.
- 124.- Gorbach SL, Nahan L, Lerner PJ. et al. Studies of intestinal microflora I. Effects of diet, age, and periodic sampling on numbers of fecal microorganisms in man. Gastroenterology 1967; 53: 845-855.
- 125.- Rippon JW. Candidiasis and the pathogenic yeasts. Medical Mycology. The pathogenic fungi and the pathogenic Actinomycetes. 3ª ed W.B. Saunders Company West Washington Square. Philadelphia 1988; 20: 532-581.
- 126.- Odds FC, Evans EGV, Taylor Mar, Wales JK. Prevalence of pathogenic yeasts and humoral antibodies to *Candida* in diabetic patients. J Clin Pathol 1987; 31: 840-844.
- 127.- Stevens DA. Fungal infections in AIDS patients. Brit J Clin Pract Symp suppl 1990; 71: 11-22.
- 128.- Mendling W, Schnell JD. Antepartale vaginale Hejekontamination Leuve. Mycosen 1984; 27: 573-578.
- 129.- Benson PM, Lapins WA, Odom RB. White piedra. Arch Dermatol 1983; 119: 602-604.
- 130.- Weigman ACM. Carbohydrate composition and taxonomy of *Geotrichum*, *Trichosporon* and allied genera. Antonie van Leeuwenhoek. J Microbiol Serol 1979; 45: 119-127.
- 131.- Scott MJ. Piedra. Arch Dermatol Syph 1951; 64: 767.
- 132.- Fusaro RM, Miller NG. Onychomycosis caused by *Trichosporon beigellii* in the United States. J Am Acad Dermatol 1984; 11: 747-749.
- 133.- Stenderup A, Schonheyden H, Ebbesen P et al. White piedra and *Trichosporon beigellii* carriage in homosexual men. J Med Vet Mycol 1986; 24: 401-406.
- 134.- Torssander J, Carlsson B, Van Drogh G. *Trichosporon beigellii*. increased occurrence in homosexual men. Mycossen 1985; 28(7): 355-356.

- 135.- Evans HL, Kletzel M, Lawson RD et al. Systemic mycosis due to *Trichosporon cutaneum*. Cancer 1980; 45: 367-371.
- 136.- Walsh TJ, Newman KR, Moody M, Warton RC, Wade JC. Trichosporosis in patients with neoplastic disease. Medicine 1986; 65: 268-279.
- 137.- Raymond W, Redline MD and Beverly Barrett Dahms MD. Malassezia pulmonary vasculitis in an infant on long term intralip therapy. N Engl J Med 1981; 305(23): 1395-1398.
- 138.- Rippon JW. Infecciones superficiales. Medical Mycology. The pathogenic fungi and the pathogenic Actinomycetes. 3ª ed WB Saunders Company West Washington Square Philadelphia 1988; 7: 154-159.
- 139.- Roberts SOB. Pityriasis: a clinical and mycological investigation. Brit J Dermatol 1969; 81: 315-326.
- 140.- Roberts SOB. *Pityrosporum orbiculare*: incidence and distribution on clinically normal skin. Brit J Dermatol 1969; 81: 264-269.
- 141.- Mishra SK, Staib F, Folkens U, Fromtling RA. Serotypes of *Cryptococcus neoformans* strains isolated in Germany. J Clin Microbiol 1981; 14: 106-107.
- 142.- Rippon JW. Miscellaneous yeast infections. En: Medical mycology WB Saunders Company, Philadelphia 1988: 610-617.
- 143.- Ochischlagel G, Arweck L, Krempf-Lamprecht L. Untersuchungen über die Hefeflora aufgesunder. Haut Mykosen 1985; 28: 43-49.
- 144.- Mackenzie DWR. Yeast from human sources. Sabouraudia 1962; 1: 8-15.
- 145.- Stenderup A, Pedersen GT. Yeasts of human origin. Acta Pathol Microbiol Scand 1962; 54: 462-472.
- 146.- Mariat F, Adan-Campos L. La technique du carré de tapis méthode simple de prevelement dans les mycoses superficielles. Ann Inst Pasteur 1967; 113: 666-669.

- 147.- Clayton Y, Midgley G. Scalping-worm practical diagnostic method to study spread in children. *Mod Med GB* 1971; 10: 1-4.
- 148.- Merz WG, and Roberts GD. Detection and recovery of fungi from clinical specimens. *Manual of Clinical Microbiology* .Ed. Balows/Hausler/Hermann/Isenberg/Shadomy. American Society for Microbiology Washington DC 5ªed, 1991; 58: 588-600.
- 149.- Rebell G and Taplin D. *Dermatophytes: Their recognition and identification* 2nd ed University of Miami. Press Coral Gables, Flo 1978; 1-124.
- 150.- Galen RS, Gambino SR. *Beyond normality the predictive value and efficiency of medical diagnoses*. Wiley New York 1975.
- 151.- Cox GM and Perfect JR. Fungal infections. *Curr Opin Infec Dis* 1993; 6: 422-426.
- 152.- Welik RM, Starcher ET, Curran JW. Opportunistic diseases reported in AIDS patients: frequencies, associations, and trends. *AIDS* 1987; 1: 175-182.
- 153.- Jorrizo JL. The spectrum of mucosal and cutaneous candidosis. *Dermatol Clin* 1984; 2(1): 19-27.
- 154.- Odds FC, Schmid J, Soll DR. Epidemiology of *Candida* infections in AIDS. *Mycoses in AIDS patients*, ed: H Vanden Bossche et al. N.Y. 1990; 67-73.
- 155.- Pomerantz S and Sarosi GA. Fungal diseases in AIDS. *Curr Opin Infec Dis* 1992; 5: 226-230.
- 156.- Korting HC, Ollert M, Georgii A, Froschl M. In vitro susceptibilities and biotypes of *Candida albicans* isolates from the oral cavities of patients infected with human immunodeficiency virus. *J Clin Microbiol* 1988; 26: 2626-2631.
- 157.- Colenbunders R, Mann JM, Francis H et al. Clinical Diagnosis: Evaluation of a clinical case definition of acquired immunodeficiency syndrome in Africa. *Lancet* 1987; 1: 492-494.
- 158.- Anonymous. Orofacial manifestations of HIV infections [Editorial]. *Lancet* 1988; 1: 976-977.

- 159.- Maayan S, Wormser GP, Hewlett D et al. Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) in an economically disadvantaged population. *Arch Intern Med* 1985; 145: 1607-1612.
- 160.- Barr CE, Torosian JP. Oral manifestations in patients with AIDS or AIDS-related complex [Letter]. *Lancet* 1986; 2: 288.
- 161.- Piot P, Quinn TC, Taelman H et al . Acquired immunodeficiency syndrome in a heterosexual population in Zaire. *Lancet* 1984; 2: 65-69.
- 162.- Clavel F, Mansinho K, Chamaret S, et al. Human immunodeficiency virus type 2 infection associated with AIDS in West Africa. *N Engl J Med* 1987; 316: 1180-1185.
- 163.- Pape JW, Liautaud B, Thomas F, et al . The acquired immunodeficiency syndrome in Haiti. *Ann Intern Med* 1985; 103: 674-678.
- 164.- Valle SL. Dermatologic findings related to human immunodeficiency virus infection in high-risk individuals. *J Am Acad Dermatol* 1987; 17: 951-961.
- 165.- Seelig MS. The role of antibiotics in the pathogenesis of *Candida* infections. *Am J Med* 1966; 40: 887-913.
- 166.- Bruatto M, Viodotto V, Marinuzzi G, Raiteri R and Sinicco A. *Candida albicans* biotypes in human immunodeficiency virus type 1- infected patients with oral candidosis before and after antifungal therapy. *J Clin Microbiol* 1991; 29 (4): 726-730.
- 167.- Sadick NS and Pahwa S. Cutaneous diseases associated with human immunodeficiency virus infection. *Curr Opin Infec Dis* 1992; 5: 673-682.
- 168.- Langford AA, Reichart P, Ponle HD. Oral manifestations associated with HIV-Infection [Abstract nº 7578] in Program and abstracts of the IV International Conference on AIDS. Book 2 Stockholm, Sweden: Swedish Ministry of Health and Social Affairs, National Bacteriological Laboratory, Karolinska Institute, World Health Organisation, 1988: 319.

- 
- 169.- Schulten EAJM, ten Kate RW, van der Waal I. Oral manifestations of HIV infections in 75 Dutch patients. *J Oral Pathol Med* 1989; 18: 42-46.
  - 170.- Anonymous. Oral candidosis in HIV infection [Editorial] *Lancet* 1989; 2: 1491-1492.
  - 171.- Badejews A, Poswillo DE, Griffin CE. Acquired immune deficiency syndrome presenting as recalcitrant *Candida*. *Brit Dent J* 1985; 159: 106-108.
  - 172.- Gazzard BG, Smith D. Oral candidosis in HIV infected patients. *Brit J Clin Pract Symp supp* 1990; 71: 103-108.
  - 173.- Dover JS and Johnson RA. Cutaneous manifestations of Human Immunodeficiency Virus infection. *Arch Dermatol* 1991; 127: 1549-1558.
  - 174.- Lerner CW, Tapper ML. Opportunistic infection complicating acquired immune deficiency syndrome. *Medicine (Baltimore)* 1984; 63: 155-164.
  - 175.- Kaslow RA, Phair JP, Friedman HB, Lyter D, Solomon RE, Dudley J, Polk BF and Blackwelder W. Infection with the Human Immunodeficiency Virus: clinical manifestations and their relationship to immune deficiency. *Ann Intern Med* 1987; 107: 474.
  - 176.- Plettenberg A, Reisenger E, Lenzner U, Listemann H, Ernst M, Kern P, Dietrich M and Meigel W. Oral candidosis in HIV infected patients. Prognostic value and correlation with immunological parameters. *Mycoses* 1990; 39 (9/10): 421-425.
  - 177.- Dax EM. HIV testing and staging disease progression and markers. *Curr Opin Infect Dis* 1993; 6: 191-199.
  - 178.- Malerbranche R, Arnoux E, Guerin JM, et al. Acquired immunodeficiency syndrome with severe gastrointestinal manifestations in Haiti. *Lancet* 1983; 2: 873-877.
  - 179.- Selik RM, Starcher ET and Curran JW. Opportunistic diseases reported in AIDS patients: frequencies, associations and trends. *AIDS* 1987; 1: 175.
  - 180.- Clotet B, Grifol M, Boix J, Junca J, Foz M, Ribas M. Complications of the acquired immunodeficiency syndrome [Letter]. *Ann Intern Med* 1986; 104: 726.

- 181.- Connolly GM, Hawkins D, Harcourt-Webster JN, Parsons PA, Hussain OAN, Gazzared BG. Oesophageal symptoms, their causes, treatment, and prognosis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Gut* 1989; 30: 1033-1039.
- 182.- Edwards P, Turner J, Gold J, Cooper DA. Esophageal ulceration induced by zidovudine. *Ann Intern Med* 1990; 112: 65-66.
- 183.- Pedersen C, Gerstog J, Lindhanrdt BQ, Sindrup J. Candida esophagitis associated with acute human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis* 1987; 156: 529-530.
- 184.- Podzamczar D, Cassanova A, Santamaria P, Benasco C, Gudiol F. Esophageal candidiasis in the diagnosis of HIV-infected patients. *JAMA* 1988; 259: 1328-1329.
- 185.- Gonzalez JM, Garcia C, Garcia A, Najera R. Candidiasis esofágica en la infección aguda por el virus de inmunodeficiencia humana. *Rev Clin Esp* 1988; 183: 386.
- 186.- Roig P, Millan F, Carrasco R, Salavert M, Nieto A, Navarro V, Sanmartin O. Primoinfección por VIH y esofagitis candidiásica. *Rev Esp Microbiol Clin* 1992; Enero 416.
- 187.- Isaksson B, Albert J, Chiodi F, Furucrona A, Krook A, Putkonen P. AIDS two months after primary human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis* 1988; 158: 866-867.
- 188.- Rhoads JL, Wright DC, Redfield RR, Burke DS. Chronic vaginal candidosis in women with human immunodeficiency virus infection. *JAMA* 1987; 257: 3105-3107.
- 189.- Carpenter CCJ, Mayer KH, Fisher A, Desai MB and Durand L. Natural history of acquired immunodeficiency syndrome in women in Rhode Island. *Am J Med* 1989; 86: 771.
- 190.- Gradon JD, Timpone JG, Schnittman SM. Emergence of unusual opportunistic pathogens in AIDS: a review. *Clin Infect Dis* 1992; 15: 134-157.
- 191.- Whimbey E, Gold JWM, Polsky B, Dryjanski J, Hawkins C and Blevins A. Bacteriemia and fungemia in patients with the acquired immunodeficiency syndrome *JAMA* 1986; 252-1152.

- 192.- Matthews R, Burnie J, Smith D et al. Candida and AIDS - evidence for protective antibody. *Lancet* 1988; ii: 263.
- 193.- Sobel JD. Controversial aspects of candidosis in the acquired immunodeficiency syndrome. *Mycoses in AIDS patients*, ed: H Vanden Bossche et al. N. Y. 1990; 93-100.
- 194.- Nichols L, Balogh K, Silverman M. Bacterial infections in the acquired immune deficiency syndrome. Clinicopathologic correlations in a series of autopsy cases. *Am J Clin Pathol* 1989; 92: 787-790.
- 195.- Zimmerli W, Bianchi L, Gudat F, et al .Disseminated herpes simplex type 2 and systemic candida infection in a patient with previous asymptomatic human immunodeficiency virus infection [Letter]. *J Infect Dis* 1988; 157: 597-598.
- 196.- Johnson ES, Shagi S, Slim J, Munera R. Candidemia in patients with HIV. In program and abstracts of the VII International Conference on AIDS 1991; p 260.
- 197.- Warnock DW. Immunological aspects of candidosis in AIDS patients. *Mycoses in AIDS patients*, ed: H Vanden Bossche et al Plenum Press, New York 1990; 83-91.
- 198.- Henry K, Thurn JR, Johnson S. Experience with central venous catheters in patients with AIDS [Letter]. *N Engl J Med* 1989; 320: 1496.
- 199.- Raviglione MC, Battan R, Pablos-Méndez A, Aceves-Casillas P, Mullen MP, Taranta A. Infections associated with Hickman catheters in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med* 1989; 86: 780-786.
- 200.- Skoutelis AT, Murphy RL, MacDonell KB, VonRoenn JH, Sterkel CD, Phair JP. Indwelling central venous catheter infections in patients with acquired immune deficiency syndrome. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1990; 31: 335-342.
- 201.- Katz SJ, Wenger NS, Shapiro MF. Diagnostic value of bacterial and fungal blood cultures in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med* 1990; 88 (suppl): 5-28N - 5-32N.

- 
- 202.- Amberson JB, DiCarlo EF, Metroka CE, Koizumi JH, Mouradian JA. Diagnostic pathology in the acquired immunodeficiency syndrome: surgical pathology and cytology experience with 67 patients. *Arch Pathol Lab Med* 1985; 109: 727-734.
- 203.- Niedt GW, Schinella RA. Acquired immunodeficiency syndrome: clinicopathologic study of 56 autopsies. *Arch Pathol Lab Med* 1985; 109: 727-734.
- 204.- Murray JF, Mills J. Pulmonary infectious complications of human immunodeficiency virus infection. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: (Pt 1) 1356-1372, (Pt 2) 1582-1598.
- 205.- Marcusen DC, Sooy CD. Otolaryngologic and head and neck manifestations of acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Laryngoscope* 1985; 95: 401-405.
- 206.- Lewis W. AIDS: cardiac findings from 115 autopsies. *Prog Cardiovasc Dis* 1989; 32: 207-215.
- 207.- Anderson DW, Virmani R, Reilly JM, et al. Prevalent myocarditis at necropsy in the acquired immunodeficiency syndrome. *J Am Col Cardiol* 1988; 11: 792-799.
- 208.- Levy RM, Bredesen DE. Central nervous system dysfunction in acquired immunodeficiency syndrome. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1988; 1: 41-64.
- 209.- Ehni WF, Ellison III RT. Spontaneous candida albicans meningitis in a patient with the acquired immune deficiency syndrome [Letter]. *Am J Med* 1987; 83: 806-807.
- 210.- Newman TG, Soni A, Acaron S, Huang CT. Pleural cryptococcosis in the acquired immune deficiency syndrome. *Chest* 1987; 91: 459-461.
- 211.- Rinaldi MG, Drutz DJ, Howell A, Sande MA, Wofsy CB, Hadley WK. Serotypes of *Cryptococcus neoformans* in patients with AIDS [Letter]. *J Infect Dis* 1986; 153: 642.
- 212.- Schimizu RY, Howard DH, Clancy MN. The variety of *Cryptococcus neoformans* in patients with AIDS [Letter]. *J Infect Dis* 1986; 154: 1042.
- 213.- Bottone EJ, Salkin IF, Hurd NJ, Wormser GP. Serogroup distribution of *Cryptococcus neoformans* in patients with AIDS [Letter]. *J Infect Dis* 1987; 156: 242.

- 
- 214.- ST-Germain G, Noel G, Kwon Chung KJ. Disseminated cryptococcosis due to *Cryptococcus neoformans* variety *gattii* in canadian patient with AIDS [Letter]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1988; 7: 587-588.
- 215.- Ruiz A, Velez D, Fromtling RA. Isolation of saprophytic *Cryptococcus neoformans* from Puerto Rico: distribution and variety. Micopathologia 1989; 106: 167-170.
- 216.- Glaser J, Garden A. Inoculation of cryptococcosis without transmission of the acquired immunodeficiency syndrome [Letter]. N Engl J Med 1985; 313: 226.
- 217.- Schimpff SC, Bennett JE. Abnormalities in cell-mediated immunity in patients with *Cryptococcus neoformans* infection. J Clin Immunol 1975; 55: 430-441.
- 218.- Daar ES, Moudgil T, Meyer RD, Ho DD. Quantitation of HIV-1 during seroconversionb in three patients [Abstract # 116]. Program and Abstracts of the Thirtieth Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Atlanta, GA. Washington DC: American Society for Microbiology, 1990, in the press.
- 219.- Chuk SL, Sande MA. Infections with *Cryptococcus neoformans* in the acquired immunodeficiency syndrome. N Engl J Med 1989; 321: 794-799.
- 220.- Mackenzie DWR. Cryptococcosis in the AIDS era. Epidemiol Infect 1989; 102: 361-363.
- 221.- Diedrich N, Ackermann R, Jurgens R, et al Early involvement of the nervous system by human immune deficiency virus (HIV). Eur Neurol 1988; 28: 93-103.
- 222.- Gal AA, Evans S, Meyer PR. The clinical laboratory evaluation of cryptococcal infection in the acquired immunodeficiency syndrome. Diagn Microbiol Infect Dis 1987; 7: 249-254.
- 223.- Cameroon ML; Granger DL, Weinberg JB, Matthews Ts. Human monocytes infected with HIV-1 have reduced anticryptococcal activity [Abstract]. Clin Res 1990; 38: 362A.

- 
- 224.- Cameron ML, Bartlett JA, Gallis HA, Watkin HA. Manifestations of pulmonary cryptococcosis in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Rev Infect Dis* 1991; 13: 64-67.
- 225.- Zuger A, Louie E, Holzman RS, Simberkoff MS, Rahal JR. Cryptococcal disease in patients with acquired immunodeficiency syndrome. Diagnostic features and outcome of treatment. *Ann Intern Med* 1986; 104: 234-240.
- 226.- Kovacs JA, Kovacs A, Polis M, et al. Cryptococcosis in the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 1985; 103: 533-538.
- 227.- Ognibene FP, Masur H, Rogers P, et al. Nonspecific interstitial pneumonitis without evidence of *Pneumocystis carinii* in asymptomatic patients infected with human immunodeficiency virus (HIV). *Ann Intern Med* 1988; 109: 874-879.
- 228.- Ricciardi DD, Sepkowitz DV, Berkowitz LB, Bienenstock H, Maslow M. Cryptococcal arthritis in a patient with acquired immune deficiency syndrome. Case report and review of the literature. *J Rheumatol* 1986; 13: 455-458.
- 229.- Larsen RA, Bozzette S, McCutchan A, et al. Persistent *Cryptococcus neoformans* infection of the prostate after successful treatment of meningitis. *Ann Intern Med* 1989; 111: 125-128.
- 230.- Saib F, Seibold M, L'age M, et al. *Cryptococcus neoformans* in the seminal fluid of an AIDS patient. A contribution to the clinical course of cryptococcosis. *Mycoses* 1989; 32: 171-180.
- 231.- Pepose JS, Holland GN, Nestor MS, Cochran AJ, Foos RY. Acquired immune deficiency syndrome. Pathogenic mechanisms of ocular disease. *Ophthalmology* 1985; 92: 472-484.
- 232.- Bricaire F, Marche C, Zoubi D, Regnier B, Saimot AG. Adrenocortical lesions and AIDS [Letter]. *Lancet* 1988; 1: 881.

- 
- 233.- Glasgow BJ, Steinsapir KD, Anders K, Layfield LJ. Adrenal pathology in the acquired immune deficiency syndrome. *Am J Clin Pathol* 1985; 84: 594-598.
- 234.- Machac J, Nejatheim M, Goldsmith SJ. Gallium-67 citrate uptake in cryptococcal thyroiditis in a homosexual male. *J Nucl Med Allied Sci* 1985; 29: 283-285.
- 235.- Kida M, Abramowsy CR, Santoscoy C. Cryptococcosis of the placenta in a woman with acquired immunodeficiency syndrome. *Human Pathol* 1989; 20: 920-921.
- 236.- Brivet F, Livartowski J, Herve P, Rain B, Dormont J. Pericardial cryptococcal disease in acquired immune deficiency syndrome [Letter] *Am J Med* 1987; 82: 1273.
- 237.- Schuster M, Valentine F, Holzman R. Cryptococcal pericarditis in an intravenous drug abuser. [Letter] *J Infect Dis* 1985; 152: 842.
- 238.- Lafont A, Wolff M, Marche C, Clair B, Regneir B. Overwhelming myocarcarditis due to *Cryptococcus neoformans* in an AIDS patients [Letter]. *Lancet* 1987; 2: 1145-1146.
- 239.- Cammarosano C, Lewis W. Cardiac lesions in acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *J Am Col Cardiol* 1985; 5: 703-706.
- 240.- Chu AC, Hay RJ, MacDonald DM. Cutaneous cryptococcosis. *Br J Dermatol* 1980; 103: 95-100.
- 241.- Witt D, McKay D, Schwam L, Goldstein D, Gold J. Acquired immune deficiency syndrome presenting as bone marrow and mediastinal cryptococcosis. *Am J Med* 1987; 82: 149-150.
- 242.- Concus AP, Helfand RF, Imber MJ, Lerner EA, Sharpe RJ. Cutaneous cryptococcosis mimicking molluscum contagiosum in a patient with AIDS. *J Infect Dis* 1988; 158: 897-898.
- 243.- Picon L, Vaillant L, Duong T, et al. Cutaneous cryptococcosis resembling molluscum contagiosum: a first manifestation of AIDS. *Acta Derm Venerol (Stockh)* 1989; 69: 365-367.

- 
- 244.- Glick M, Cohen SG, Cheney RT, Crooks GW, Greenberg MS. Oral manifestations of disseminated *Cryptococcus neoformans* in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1987; 764: 454-459.
- 245.- Similowski T, Datry A, Jais P, Katlama C, Rosenheim M, Gentilini M. AIDS-associated cryptococcosis causing adult respiratory distress syndrome. *Respir Med* 1989; 83: 513-515.
- 246.- Staib JF. Detection of *Cryptococcus neoformans* in biopsy specimens from the spleen and the liver of AIDS patients: critical comments. *Mykosen* 1986; 29: 551-555.
- 247.- Denning DW, Stevens DA and Hamilton JR. Comparison of Guizotia abyssinica seed extract (Birdseed) agar with conventional media for selective identification of *Cryptococcus neoformans* in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *J Clin Microbiol* 1990; 28(11): 2565-2567.
- 248.- World Health Organization and the Centers for Disease Control. Statistics from the World Health Organization and the Centers for Disease Control. *AIDS* 1990; 4: 605-610.
- 249.- Eng RH, Bishburg E, Smith SM, Kapila R. Cryptococcal infections in patients with acquired immune deficiency syndrome. *Am J Med* 1986; 81: 19-23.
- 250.- Dismukes WE. Cryptococcal meningitis in patients with AIDS [Editorial]. *J Infect Dis* 1988; 157: 624-628.
- 251.- Aguirrebengoa L, Montejo M, Prieta R, Uterga J, Gaztelurrutia L, Arce MD y Aguirre C. Meningitis criptocócica y SIDA. Descripción clínica de 10 pacientes. *Enf Infec Microbiol Clin* 1992; 10 (2): 51-56.
- 252.- Dromer F, Acouturier P, Clauvel JP, Saimot G, Yeni P. *Cryptococcus neoformans* antibody levels in patients with AIDS. *Scand J Infect Dis* 1988; 20: 283-285.
- 253.- Fischer B, Warner L. Cutaneous manifestations of the acquired immunodeficiency syndrome up date 1987. *Int J Dermatol* 1987; 26: 615-617.

- 
- 254.- Kaplan MH, Sadick N, McNutt NS, Meltzer M, Sarngadharan MG, Pahwa S. Dermatologic findings and manifestations of acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *J Am Acad Dermatol* 1987; 16: 485-506.
- 255.- Muhlemann MF, Anderson MG, Paradinas FJ, et al. Early warning skin signs in AIDS and persistent generalized lymphadenopathy. *Br J Dermatol* 1986; 114: 419-424.
- 256.- Knobler RM. Human Immunodeficiency virus infection. *Dermatol Clin* 1989; 7(2): 369-385.
- 257.- Penneys N, Hick B. Unusual cutaneous lesions associated with acquired immunodeficiency syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1985; 13: 845-847.
- 258.- Perniciaro C, Peters MS. Tinea faciale mimicking seborrheic dermatitis in a patient with AIDS [Letter]. *N Engl J Med* 1986; 314: 315-316.
- 259.- Cockerell CJ. Cutaneous manifestations of HIV infection other than kaposi's sarcoma: clinical and histologic aspects. *J Am Acad Dermatol* 1990; 22: 1260-1269.
- 260.- Morfeldt-Manson L, Julander I, Nilsson B. Dermatitis of face, yellow toe nail changes, hairy leukoplakia and oral candidiasis are clinical indicators of progression to AIDS/opportunistic infection in patients with HIV infection. *Scand J Infect Dis* 1989; 21: 497-505.
- 261.- Wright DC, Lennox JL, Oster CN, Tramont EC. Generalized clinical dermatophytosis in patients with human immunodeficiency virus type I infection and CD4 depletion. *Arch Dermatol* 1991; 127: 265-266.
- 262.- di Silverio A, Brazzelli V, Brandozzi G, Barbarini G, Maccabruni A and Sacchi S. Prevalence of dermatophytes and yeast (*Candida spp*, *Malassezia furfur*) in HIV patients. A study former drug addicts. *Mycopathologia* 1991; 114: 103-107.
- 263.- Odds FC. Factors that predispose the host to candidosis. *Candida and Candidosis. A review and bibliography*. 2ª ed. Balliere Tindall. London 1988; pg 93-114.

- 
- 264.- Sobel JD, Opitz M. Immunomodulation of germ tube formation in *Candida albicans*. Annual Meeting of the Interscience Conference Antimicrob Agents Chemoter. Abs 581, 1987.
- 265.- Hay RJ. Clinical aspects of dermatomycoses in AIDS patients. Mycoses in AIDS, ed: H. Vanden Bossche et al .Plenum Press, New York 1990; 141-146.
- 266.- Sandford GR, Merz WG, Wingard JR, Charache P and Saral R. The value of fungal surveillance cultures as predictors of systemic fungal infections. J Infect Dis 1980; 142: 503-509.
- 267.- Pfaller M and Wenzel R. Impact of the changing epidemiology of fungal infections in the 1990s. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1992; 11(4): 287-291.
- 268.- Meunier F, Aoun M and Bitar N. Candidemia in immunocompromised patients. Fungal infections in immunocompromised host. Clin Infect Dis 1992; 14 (S1): S120-S125.
- 269.- Bodey GP and Anaissie E. Infecciones fúngicas oportunistas en pacientes inmunocomprometidos. Rev Cancer 1991; 5(2): 50-63.
- 270.- Opal SM. Prevention of infection in neutropenia. Curr Opin Infect Dis 1990; 3: 203-206.

## **IX.-ABREVIATURAS**

ADVP= Adicto a drogas por vía parenteral

BC= Balanitis candidiásica

*C.albicans*= *Candida albicans*

CDC= Centers for Diseases Control

*C.glabrata*= *Candida glabrata*

*C.guilliermondii*= *Candida guilliermondii*  
*C.krusei*= *Candida krusei*

*C.lusitaniae*= *Candida lusitaniae*

CMV= *Citomegalovirus*

*C. neoformans*= *Cryptococcus neoformans*

COF= Candidosis orofaríngea

CON= Condilomas acuminados

*C. parapsilosis*= *Candida parapsilosis*

*C. pseudotropicalis*= *Candida pseudotropicalis*

CRI= Criptosporidiasis

CRS= Complejo relacionado con el SIDA

*C. rugosa*= *Candida rugosa*

*C. stellatoidea*= *Candida stellatoidea*

*C. tropicalis*= *Candida tropicalis*

DRM= Dermatomicosis

DS= Dermatitis seborreica

DMSO= Dimetilsulfoxido

EEA= Endocarditis por *Estafilococo aureus*

*E. floccosum*= *Epidermophyton floccosum*

ESC= Esofagitis candidiásica

*G. candidum*= *Geotrichum candidum*

*H. anomala*= *Hansenula anomala*

ICMV= Infección por *Citomegalovirus*

IgA= Inmunoglobulina A

IgG= Inmunoglobulina G

IgM= Inmunoglobulina M

IL= Interleukina

IMAI= Infección por *Micobacterium avium intracellulare*

KOH= Hidróxido potásico

LMP= Leucoencefalopatía multifocal progresiva

MIC= Micobacteriosis

MIP= Micosis profunda

NPC= Neumonía por *Pn. carinii*

OMS= Organización Mundial de la Salud

PD= Precisión diagnóstica

PV= Pityriasis versicolor

*P. wickerhamii*= *Prototheca wickerhamii*

*R. glutinis*= *Rhodotorula glutinis*

*R. rubra*= *Rhodotorula rubra*

*S. cerevisiae*= *Saccharomyces cerevisiae*

SIDA= Síndrome de inmunodeficiencia adquirida

SK= Sarcoma de Kaposi

SNC= Sistema nervioso central

spp= Especie

TB= Tuberculosis

*T. beigeli*= *Trichosporon beigeli*

*T. candida*= *Torulopsis candida*

*T. capitatum*= *Trichosporon capitatum*

TOX= Toxoplasmosis

*T. penicillatum*= *Trichosporon penicillatum*

*T. rubrum*= *Trichophyton rubrum*

var= Variedad

VEB= *Virus de Epstein-Barr*

VHS= Infección por *Virus Herpes simplex*

VHZ= Infección por *Virus Herpes zoster*

VIH= *Virus de Inmunodeficiencia Humana*

VPP= Valor predictivo positivo pre-enfermedad

VPN= Valor predictivo negativo pre-enfermedad

VSG= Velocidad de sedimentación globular

VVC= Vulvovaginitis candidiásica

VVCC= Vulvovaginitis candidiásica crónica