

Artículos

- [Introducción](#)
- [Candidiasis](#)
- [Criptococosis](#)
- [Neumocistosis](#)
- [Bibliografía](#)

Héctor Hueso

Micología

Micosis asociadas al SIDA

Fecha de recepción: 31/12/2000

Fecha de aceptación: 31/12/2000

En esta primera entrega se expone un estudio detallado de las distintas micosis asociadas con el Virus de Inmunodeficiencia Humana (HIV). El diagnóstico, cuadro clínico y la respuesta al tratamiento de afecciones como: la candidiasis, la criptococosis y la neumocistosis son sólo algunos de los aspectos descritos en esta investigación.

Introducción



Candidiasis bucal
seudomembranosa en un
enfermo con SIDA

El virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) produce una caída sostenida y significativa del número de linfocitos T CD4 positivos, tanto en la sangre como en los tejidos. Compromete igualmente la función de los macrófagos, a los cuales infecta. De esta forma interfiere con el principal mecanismo defensivo del organismo humano frente a los hongos (1, 13, 18, 37). En la medida que la pandemia del SIDA fue creciendo, se convirtió en el principal factor predisponente para varias micosis tanto superficiales como profundas. Todas ellas presentan un cuadro clínico diferente del que originan en personas no infectadas por el HIV, en general son más diseminadas, su curso es más agudo y la evolución más grave. Algunas infecciones fúngicas son una causa frecuente de muerte en los enfermos con SIDA, como es el caso de la criptococosis y la neumocistosis, por la frecuencia de su aparición y evolución recidivante, como las candidiasis bucofaríngeas y esofágicas, empeoran el estado general de los pacientes precipitándolos, a veces, en la caquexia.

En este trabajo describiremos los cuadros clínicos de las micosis en pacientes HIV positivos, los métodos útiles para el diagnóstico de estas complicaciones y sus tratamientos.

Candidiasis

Las candidiasis son las infecciones fúngicas más frecuentes en enfermos con SIDA. La localización bucofaríngea se produce, según las estadísticas, en el 40 a 90 % de los enfermos (13, 17, 27, 32, 36, 43). La candidiasis esofágica, que es considerada enfermedad marcadora, presenta una incidencia estimada del 12 % (en el 6.7 %, el diagnóstico es confirmado y en el 5.2 % es presuntivo). A diferencia de lo que sucede habitualmente, la candidiasis bucal puede propagarse hacia el aparato respiratorio de los enfermos HIV positivos. Sin embargo, su frecuencia es baja produciendo en el 3 % de ellos traqueítis, bronquitis y neumonía (13, 43).

Las candidiasis diseminadas son poco frecuentes, y cuando se presentan, existen otros factores predisponentes diferentes del HIV. Estos son catéteres venosos colocados por tiempo prolongado, catéteres centrales, neutropenia o aplasias medulares (por drogas o invasión por otras infecciones), hiperalimentación parenteral, administración de antibióticos y citostáticos. La drogadicción parenteral entre estos enfermos ha provocado un incremento de la endocarditis infecciosas debidas a *Candida* en las cavidades derechas (36).



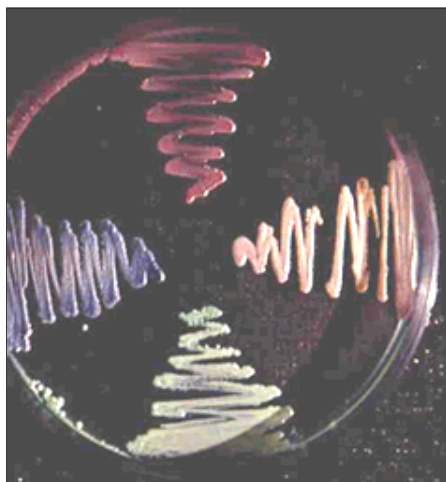
Candidiasis oral crónica hipertrófica en un paciente HIV positivo.

Los hongos del género *Candida* son integrantes normales de la biota del tubo digestivo, su homeostasis con el organismo humano es compleja y depende de muchos factores, entre ellos la inmunidad mediada por células desempeña un papel destacado. La dupla linfocitos CD4-macrófago ejerce un poder de vigilancia en la superficie de las membranas mucosas y la piel. Su déficit provoca una mayor facilidad de los hongos del género *Candida* para adherirse a las células epiteliales, por medio de sus tubos germinativos, iniciando así su acción patógena. La frecuencia y gravedad de estas infecciones dependen, sobretudo, del nivel de células CD4 positivas en sangre. Las candidiasis comienzan a hacerse evidentes en enfermos con recuentos inferiores a los 400 linfocitos CD4/ μ l (11,66).

Debe tenerse en cuenta que los mananos y las mananoproteínas de la pared celular de *Candida* son activadoras de las células CD8 y deprimen la actividad de las CD4, potenciando, de esta forma, el efecto inmunodepresor del HIV. Por esta razón se ha propuesto la administración de tratamientos antifúngicos durante lapsos prolongados, a fin de reducir el nivel de antígenos libres en la sangre y los tejidos, evitando así un deterioro mayor de la inmunidad (66, 69).

La preservación de la función fagocitaria de los polimorfonucleares neutrófilos en los pacientes HIV positivos, así como la buena producción de anticuerpos contra el antígeno de 47 KDa de *Candida*, explica la baja frecuencia de candidiasis diseminadas en condiciones habituales (66).

Los estudios epidemiológicos, empleando la caracterización del ADN de las cepas de *Candida*, han demostrado que las fuentes de infección para los pacientes son tanto endógenas como exógenas. En estas últimas, la portación de levaduras por parte del personal de salud tiene una especial importancia. Sin embargo, en una investigación realizada en nuestro medio, pudo comprobarse que la mayor parte de las candidiasis orofaríngeas en pacientes con SIDA, era de origen endógeno (25).



Placa de Chrom-agar sembrada con diferentes especies del género *Candida*, donde se observan los distintos colores.

La distribución geográfica de esta micosis es universal, y más de 70 % de ellas son producidas por *C. albicans* (7, 66). Se observa un porcentaje mayor de lo usual de candidiasis por *C. albicans* serotipo B (37 a 42 % de los casos), habitualmente resistentes a la 5-fluorocitosina. La aplicación del sistema "killer" ha permitido comprobar que el tipo 377 es el más frecuentemente observado. Las otras especies productoras de infecciones son *C. tropicalis*, *C. stellatoidea*, *C. parapsilosis*, *C. krusei* y *C. (Torulopsis) glabrata*. Estas dos últimas son habitualmente resistentes a los compuestos azólicos y su hallazgo como agentes de infecciones ha aumentado en los últimos años, como consecuencia del empleo masivo de estos antifúngicos (34, 36, 66). En 1995 se descubrió una nueva especie, *Candida dubliniensis*, que produce clamidosporos, tubos germinativos y colonias de color verde en CHROM-agar, pero posee caracteres genotípicos (de su ADN) diferentes de los de *Candida albicans* (7, 58). Esta nueva especie produce mayor número de clamidosporos y un color verde más intenso en CHROM-agar, determina, además, fermentaciones de carbohidratos diferentes a las de *C. albicans*. Sin embargo, el único procedimiento seguro de diagnóstico es la cariotipificación (58).

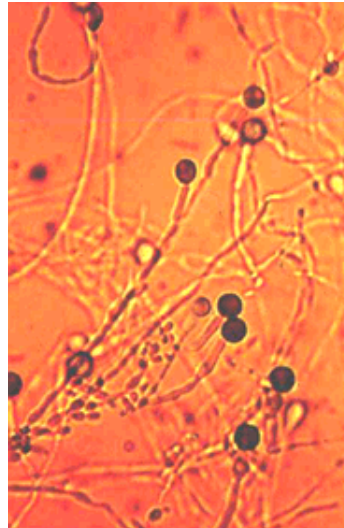
La candidiasis bucofaríngea se presenta, habitualmente, bajo la forma pseudomembranosa, conocida en nuestro medio como "muguet". Los pacientes refieren pérdida de la sensación gustativa, ardor, disfagia alta y sialorrea. Con menor frecuencia se observa la forma atrófica eritematosa o estomatitis hipertrófica con macroglosia, lengua escrotal (fisurada), gingivitis, hemorragias frecuentes de las encías y queilitis angular. Esta última manifestación puede observarse acompañando a cualquier tipo de estomatitis candidiásica.

Estas lesiones tienen una tendencia recidivante muy marcada. Si bien su aspecto clínico es muy característico, el diagnóstico debe ser siempre confirmado por el estudio micológico, ya que pueden confundirse con infecciones bacterianas, lesiones herpéticas y la leucoplasia vellosa producida por el virus de Epstein-Barr.

El examen microscópico directo de las pseudomembranas en preparaciones al estado fresco con KOH al 10 % o en extendidos teñidos con la técnica de Gram, permite demostrar la presencia de pseudohifas y blastoconidias. Los cultivos se llevan a cabo en medio de Sabouraud y pueden hacerse en forma cualitativa o cuantitativa. Para esta última se le indica al enfermo que haga un

buche con 10 ml de agua destilada estéril durante 15 segundos. Luego, el contenido bucal es volcado sobre una placa de Petri y se hacen diluciones de 1×10^{-1} , 1×10^{-2} y 1×10^{-3} . Seguidamente, se siembra 1 ml de cada dilución por duplicado, en cajas de Petri con medio de Sabouraud adicionado de cloranfenicol y estreptomicina. El recuento se lleva a cabo a las 48 horas de incubación a 30° C. En general, la candidiasis con lesiones clínicamente evidentes presentan recuentos superiores a 1000 unidades formadoras de colonias (UFC) por ml. Los enfermos HIV positivos sin candidiasis muestran recuentos superiores a las 400 UFC/ml (7, 45, 66).

Es aconsejable la siembra directa en CHROM-agar cuando la economía de la Institución lo permita. Este procedimiento tiene la ventaja de permitir un recuento de colonias como el ya relatado y, además, la detección de infecciones producidas por más de una especie de *Candida*. En nuestra experiencia esto sucede en alrededor del 12 % de los pacientes (4).



Seudohifas y clamidoconidias de *Candida albicans*

La candidiasis esofágica es la segunda localización en orden de frecuencia y la causa más común de esofagitis en los pacientes infectados por el HIV. Como ya señalamos, es considerada una enfermedad marcadora. Los casos sintomáticos producen dolor retroesternal y disfagia, pero hay casos sin síntomas, en los que sólo la endoscopia muestra lesiones. La radiografía contrastada de esófago presenta defectos de relleno, ocasionados por las múltiples ulceraciones superficiales de la mucosa. Su aspecto es muy característico, llamado esófago en empedrado, aunque no es patognomónico, porque puede ser producido por el Herpes simplex y por aftas. La exploración endoscópica del esófago, aunque no es realizada sistemáticamente, es indispensable para el diagnóstico de certeza, ya que permite reconocer las seudomembranas y tomar biopsias (11, 43, 66). La observación microscópica de seudohifas en las biopsias de la mucosa esofágica es el único argumento seguro de diagnóstico. Habitualmente, un paciente que refiere síntomas de esofagitis y tiene candidiasis bucofaríngea, es tratado empíricamente y, sólo si no responde, es sometido a la esofagoscopia y a los estudios histopatológicos y micológicos. Los hongos del género *Candida* pueden complicar las lesiones esofágicas de otro origen como las aftas, las herpéticas y las producidas por el Citomegalovirus.

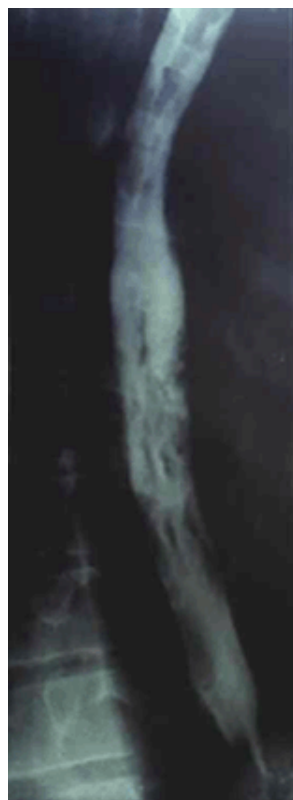
Los exámenes endoscópicos del aparato respiratorio superior han puesto en evidencia la propagación de las infecciones por *Candida* hacia la laringe, traquea y bronquios. En las mucosas se observan seudomembranas sobre una base eritematosa y congestiva. Es una de las causas de tos, uno de los síntomas más frecuentes en los pacientes infectados por el HIV. De cualquier forma, debe tenerse en cuenta que su frecuencia es baja, menor al 3 %. Los estudios de autopsia han permitido comprobar que pueden también producir neumonitis (66, 69).

La colonización del intestino por hongos del género *Candida* es habitual en los pacientes con SIDA. Los recuentos de colonias de levaduras en muestras de materia fecal están elevados en más del 70 % de los casos. La aparición de diarrea, acompañada o no de fiebre en estos enfermos es muy común, pero resulta muy difícil establecer el papel que desempeñan estos hongos en la producción del cuadro clínico, dada la multiplicidad de agentes microbianos que pueden provocarlo (43, 66).

La frecuencia y gravedad de las candidiasis vaginales en las pacientes HIV positivas, ha sido motivo de controversia. Las primeras investigaciones indicaron que la candidiasis vaginal era frecuente en las mujeres infectadas por HIV. Los estudios arrojaron que esta infección vaginal se producía con recuentos de linfocitos CD4 inferiores a los 300/ μ L, y que su aparición debía hacer sospechar de la existencia de una infección por el retrovirus de la inmunodeficiencia humana. Sin embargo, estos trabajos carecían de un estudio similar en una población control, constituida por mujeres de la misma edad. Cuando estos estudios se llevaron a cabo, se pudo demostrar que la frecuencia de la candidiasis vaginal no era superior en las mujeres HIV positivas. A pesar de esto, existe un riesgo mayor de recaídas. El 75 % de las mujeres en edad reproductiva, presenta algún episodio de vulvovaginitis por *Candida* y el 33 % tiene episodios reiterados. Los síntomas son los habituales: prurito, sensación urente, disuria y dispareunia (72).

Las candidiasis ungueales y cutáneas no son más frecuentes en los pacientes seropositivos. Se establece así una diferencia nítida con la candidiasis mucocutánea crónica, afección que también se origina por deficiencia de la inmunidad mediada por células y en donde el compromiso cutáneo y ungueal es casi constante (43).

Las candidiasis diseminadas son observadas en aproximadamente el 1 % de los enfermos con SIDA avanzado, raras veces son diagnosticadas por los hemocultivos positivos y, con menor frecuencia, el hallazgo de seudohifas o elementos levaduriformes en el examen microscópico de la capa de leucocitos, han permitido su reconocimiento. Para este último examen, la capa de leucocitos es separada de una muestra de sangre con anticoagulante y se realizan extendidos que se tiñen con el método Giemsa (45).



Radiografía contrastada de esófago, que muestra el típico aspecto heterogéneo (en empedrado) de las esofagitis por *Candida*

El cuadro clínico es poco característico, y constituye una de las causas de fiebre de origen desconocido. Las autopsias han demostrado que las localizaciones más frecuentes son los pulmones, el esófago, los riñones, el hígado, el bazo y el intestino delgado. Tanto la búsqueda de anticuerpos específicos, como de antígenos de *Candida* en el suero sanguíneo han proporcionado resultados inciertos y poco específicos, no son, en consecuencia, reacciones recomendables para la identificación de la candidiasis diseminada en enfermos HIV positivos (66).

La aparición de endocarditis infecciosas en la válvula tricúspide, es un hecho relativamente frecuente en los adictos a drogas por vía venosa. Las causas más comunes son *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis* y *Candida parapsilosis*. El cuadro clínico se caracteriza por fiebre, soplo cardíaco, insuficiencia cardíaca derecha y tromboembolismo pulmonar. La ecocardiografía bidimensional y transesofágica permite el reconocimiento de las vegetaciones que, cuando son de gran tamaño, incrementan la sospecha de endocarditis fúngica.

El diagnóstico puede confirmarse mediante los hemocultivos con la técnica de lisis-centrifugación y la contraelectroforesis, empleando un antígeno citoplasmático de *Candida* (3).

El tratamiento de las candidiasis bucofaríngeas y esofágicas se lleva a cabo con compuestos azólicos. Por lo habitual se indica fluconazol a razón de 100 a 200 mg/día, durante 1 semana en las estomatitis y por 2 semanas en los casos de localización esofágica, empleando cápsulas o solución oral (2, 36, 45, 66). En los casos de localización

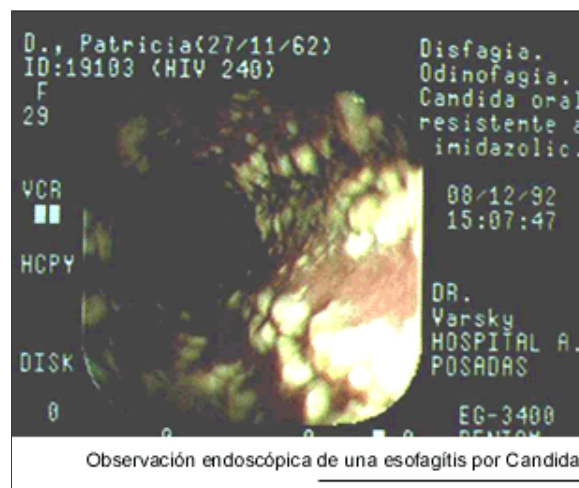
esofágica puede recurrirse al tratamiento intravenoso o al empleo de la solución oral, cuando la odinofagia es extrema. También ha sido utilizado con mucho éxito el itraconazol en solución con hidroxipropilciclodextrina (10 mg/ml) (7, 26). Se indican las mismas dosis que de fluconazol y su efecto es doble, local y sistémico, por su buena absorción digestiva. Esta forma farmacéutica del itraconazol es mucho más eficaz que las cápsulas para el tratamiento de estas afecciones, ya que su absorción digestiva es mucho más regular, aún en presencia de lesiones del tubo digestivo. La indicación fundamental de la solución de itraconazol es el tratamiento de las candidiasis orofaríngeas y esofágicas refractarias al fluconazol, en donde ha mostrado una eficacia variable entre el 54 % y 61 % de los casos tratados. Las infecciones producidas por *C. krusei* y *C. glabrata* responden mejor al itraconazol (65).

Se ha empleado, con buenos resultados, un gel oral de miconazol. La acción de este imidazólico es sobretodo local, dado que su absorción digestiva es mínima (menor del 20 %). Se indica realizar buches con 5 ml del gel, 4 veces por día, durante 2 semanas. El buche es luego deglutido para que actúe en el esófago. La tolerancia es buena y produce un alivio rápido a los enfermos.

La resistencia de estas infecciones a los compuestos azólicos es un problema de creciente importancia, especialmente frente al fluconazol. Se define como resistencia clínica a la falta de respuesta al tratamiento con 200 mg/día durante 1 semana con fluconazol (7). Los estudios de susceptibilidad "in vitro" realizados de acuerdo al documento M 27 A, han demostrado que las CIM $< 8 \mu\text{g/mL}$ corresponden a cepas sensibles, las de 8 a $16 \mu\text{g/mL}$ corresponden a cepas de susceptibilidad intermedia y las $> 32 \mu\text{g/mL}$ son consideradas resistentes. Estos niveles de sensibilidad "in vitro" han demostrado una buena relación con las respuestas clínicas (7, 38, 53). Los portadores de cepas consideradas resistentes no deben ser tratados con fluconazol, las de sensibilidad intermedia responden clínicamente a dosis superiores a las usuales y las sensibles presentan buena respuesta clínica a las dosis diarias de fluconazol antes señaladas. Se ha podido demostrar que no es frecuente la resistencia cruzada entre los azólicos, 85 % de las cepas resistentes al fluconazol fueron sensibles al itraconazol y al ketoconazol, por otra parte, más del 60 % de los casos que no respondieron clínicamente al fluconazol, mejoraron con la administración de la solución oral de itraconazol (26). Pese a la importancia de estos hallazgos de la susceptibilidad "in vitro", debe tenerse en cuenta que la falta de respuesta clínica al fluconazol, es un hecho complejo que depende también de factores del huésped. El riesgo aumenta en pacientes con recuentos de linfocitos $\text{CD4} < 50/\mu\text{L}$, en los que hayan tenido episodios previos de candidiasis bucofaríngea y en los que hayan recibido tratamientos prolongados con fluconazol. Hay que considerar, además, la posibilidad de interacciones con otras drogas y las fallas de absorción (2).

El empleo frecuente de compuestos azólicos ha dado origen a superinfecciones por especies resistentes como *C. krusei* y *C. glabrata*.

Los fracasos terapéuticos han sido la causa por la cual, en la actualidad, se hace identificación de género y especie de *Candida* en la mayor parte de los casos. Para cumplir con este propósito, en la Unidad Micología del Hospital Muñiz, realizamos aislamiento de colonias y



sembramos en un medio de cultivo con agar, 1 % de leche y 1 % de Tween 80. En este medio, a las 3 horas de incubación a 37° C, se observan tubos germinativos y a las 48 horas clamidosporos, si el microorganismo aislado es *C. albicans* o *Candida dubliniensis*. En caso negativo la identificación de las restantes especies del género se realiza por CHROM-agar, API 20 C y API 32 C. Inclusive, ha sido propuesto el empleo de CHROM-agar adicionado de dosis crecientes de fluconazol para detectar cepas resistentes a este fármaco (4, 53).

La determinación de la sensibilidad "in vitro" de la cepa aislada a los compuestos azólicos no es realizada rutinariamente,

pero debe llevarse a cabo en los pacientes que presenten reiterados episodios de candidiasis bucofaringea o esofágica. Estas determinaciones son realizadas en centros de referencia.

Las recaídas post-tratamiento se observan en más del 85 % de los casos, y obliga al uso de antifúngicos por períodos muy prolongados. Pese a ello, no se aconseja la implementación de profilaxis primaria en pacientes con bajos recuentos de linfocitos CD4 y la profilaxis secundaria queda a criterio del médico tratante. Tanto una como otra han demostrado ser eficaces, pero elevan mucho el costo del tratamiento y aumentan los riesgos de efectos tóxicos e interacción de drogas (16).

Cuando la falta de respuesta o la interacción con otras drogas tornan inútil o imposible el empleo de azólicos, puede recurrirse al uso de la suspensión oral de nistatina, a razón de 2 millones de unidades cada 6 horas. En casos extremos se ha utilizado la anfotericina B para el tratamiento de la esofagitis por *Candida*. Esta última droga está indicada en el tratamiento de las endocarditis y las candidiasis sistémicas, la dosis diaria recomendada es 0.7 mg/kg/día, y la total es de aproximadamente 1.200 a 1.500 mg.

El uso del tratamiento antirretroviral de alta eficacia ha reducido la frecuencia de candidiasis digestiva, tanto en lo relativo al ataque primario como a las recidivas. Este afecto es más notable en los países industrializados donde estos tratamientos están al alcance de un mayor número de infectados (24).

Criptococosis



La criptococosis, habitualmente producida por *Cryptococcus neoformans* var *neoformans*, es la cuarta enfermedad infecciosa grave, en orden de frecuencia en los Estados Unidos y Europa. Sólo superada por la neumocistosis, las infecciones por Citomegalovirus y por *Mycobacterium avium-intracellulare*. En los países en desarrollo la incidencia de la criptococosis es mayor. En África Central es, junto con la tuberculosis, la infección más común. Se calcula que entre el 3 y el 5 % de los enfermos con SIDA padecen criptococosis en Europa. Esta proporción se eleva del 6 al 10 % en los Estados Unidos y Brasil y alrededor

del 20 % en África Central. En Argentina, si bien no existen cifras oficiales, la frecuencia de la criptococosis en enfermos HIV positivos, rondaría el 15 %. Sólo el Hospital F. J. Muñiz recibe más de 130 casos nuevos por año (8).

Desde el advenimiento de la pandemia del SIDA, la epidemiología de la criptococosis sufrió varias modificaciones. Su incidencia se incrementó de 40 a 50 veces. En el Hospital Muñiz se diagnosticaban, en promedio, 2 ó 3 casos por año hasta 1985; se elevó a 80 hasta 1991 y con posterioridad la incidencia no fue menor a 120 casos por año. La edad promedio descendió, de más de 40 años en los pacientes HIV negativos, a 28.3 años en los HIV positivos. La relación hombre/mujer es similar a la del SIDA. Comenzó siendo superior a 12:1 y actualmente es 4:1. Entre las conductas favorecedoras de la infección por el HIV en la República Argentina, destacan: la elevada frecuencia de adictos a drogas por vía venosa, 71 % de los casos, las relaciones homo y bisexuales y la transmisión heterosexual y por hemoderivados. La gran mayoría de los casos de criptococosis asociadas al SIDA, en Buenos Aires, han sido producidas por *C. neoformans* var *neoformans*, de serotipo A (3, 8, 45). La otra variedad de esta especie, *C. neoformans* var *gatti*, de serotipos B y C, ha sido señalada en la Argentina como agente causal del 20 % de la criptococosis en pacientes HIV negativos, y excepcionalmente se la ha visto

asociada al SIDA. La variedad gatti predomina en zonas tropicales del mundo, y ha sido encontrada con elevada frecuencia en el sur de California, donde se producía el 43 % de los casos antes de 1983, en Brasil, África ecuatorial y Australia. Aún en estas zonas la mayor parte de los casos asociados al SIDA son producidos por el serotipo A de la variedad neoformans, en tanto que los ocasionados por *C. neoformans* var gatti son minoría (36, 59). Catorce de los 27 casos de criptococosis producida por *C. neoformans* var gatti asociadas al SIDA, han sido diagnosticados en países en desarrollo, especialmente Brasil, donde el serotipo predominante es el B (40).

La terapéutica antirretroviral actual ha disminuido la incidencia de criptococosis en los países industrializados, donde la frecuencia de esta complicación del SIDA ya era baja. Por el contrario, su impacto ha sido mínimo en los países en desarrollo, con una alta incidencia de esta micosis (24, 40).

La elevada frecuencia de criptococosis como enfermedad asociada al SIDA hace suponer que la infección asintomática por *C. neoformans* debe ser más común de lo que se sospechaba. La mayor incidencia de casos en países en vías de desarrollo se correlaciona con una mayor exposición a fuentes de infección. Esto último ha sido explicado por la abundancia de excrementos de palomas y otras aves en lugares sombríos y reparados, maderas contaminadas, calles sin asfaltar y la posibilidad de la dispersión de blastoconidias o basidiosporos por el aire (59, 66, 69).

El SIDA predispone más que otras enfermedades, que producen déficit de la inmunidad mediada por células, a la criptococosis diseminada. Los componentes de la cápsula del *C. neoformans*: glucoróxidomananos, galactóxidomananos y mananoproteínas, son los responsables de su virulencia, al alterar los mecanismos de la fagocitosis. La saturación de antígeno capsular, común en los pacientes HIV positivos, determina la formación de inmunocomplejos e impide la libre acción de los anticuerpos específicos. Por el contrario, se detectan tasas de antigenemia y antigenorraquia 100 veces más elevadas que las observadas en los pacientes seronegativos (9, 34, 36, 66).

El exceso de antígeno capsular bloquea la acción de los linfocitos T "helper", CD4 positivos, así como la de los macrófagos efectoras; ocasiona la activación de las células supresoras, CD8 positivas e incrementa la actividad policlonal de los linfocitos B, con una reacción anárquica del sistema inmune humoral. Estas acciones sobre la inmunidad son similares a las producidas por el HIV, ambos actuarían sinérgicamente, deteriorando el estado inmunitario del paciente y reduciendo sus posibilidades de supervivencia (59, 66).

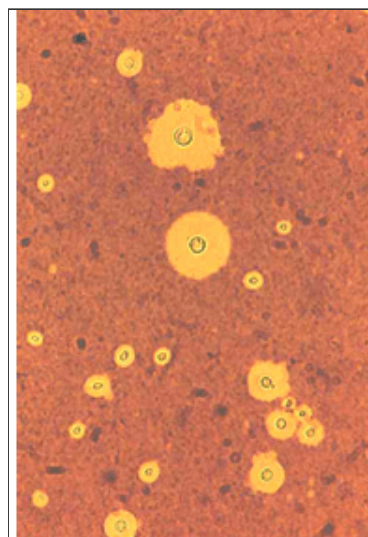
Respecto a las manifestaciones clínicas, cabe destacar que la criptococosis asociada al SIDA es una infección sistémica, con ataque multiorgánico, evolución aguda o subaguda, elevada frecuencia de compromiso meningoencefálico, pronóstico muy grave por su escasa respuesta a los antifúngicos y alta tasa de recaídas (8).

La experiencia de 114 pacientes observados en el Hospital F. J. Muñiz hasta el año 1992, indica que el cuadro infeccioso general fue comprobado en 96.5 % de los pacientes, con el siguiente orden decreciente de signos y síntomas: fiebre, astenia, pérdida de peso, anemia, hepatosplenomegalia y adenomegalias. Un 10 % de los casos sólo tienen estas manifestaciones poco características, y que pueden ser confundidas con las ocasionadas por el HIV. El síndrome neurológico se presenta en el 90.4 % de casos; la mayor parte de las veces sólo refieren cefalea persistente, vómitos, fotofobia y un síndrome meníngeo incompleto. Las alteraciones de la conciencia y las convulsiones son signos de mal pronóstico. Las manifestaciones de foco, tales como parálisis del recto externo, afasia, síndrome cerebeloso, paresias de los miembros, etc, aparecen con poca frecuencia (8).

La persistencia de fiebre y cefalea durante 1 semana, debe ser motivo suficiente de sospecha e indica la necesidad de realizar una punción raquídea. El LCR fluye, en goteo rápido o en chorro, debe tomarse sistemáticamente la presión de apertura, el líquido es cristal de roca y suele presentar muy escasas alteraciones físico-químicas y citológicas. Los recuentos de leucocitos, habitualmente, son inferiores a 20/μl, las proteínas están ligeramente elevadas y la glucorraquia generalmente es normal. Por el contrario, el examen microscópico directo, del sedimento de LCR, con tinta china, acusa la presencia de levaduras capsuladas en el 80 % de las muestras. La tomografía computarizada del encéfalo no exhibe, habitualmente, masas ocupantes. Las alteraciones observadas suelen ser las determinadas por el HIV: atrofia cerebral, aumento del espacio subaracnoideo, así como del tamaño de los ventrículos y con menos frecuencia, signos de vasculitis. La resonancia nuclear magnética, muestra en algunos casos la presencia de pequeñas lesiones nodulares situadas en la base del encéfalo.

El examen de fondo de ojos debe realizarse sistemáticamente y puede mostrar edema de papila, borramiento de sus bordes o signos de coriorretinitis; en los casos más graves suele haber atrofia del nervio óptico. En pacientes con hipertensión endocraneana grave, puede producirse la pérdida brusca de la agudeza visual. Sin embargo, este hecho es más común en las infecciones debidas a *C. neoformans* var gattii.

La sintomatología respiratoria estuvo presente en el 44.7 % de 114 pacientes estudiados en el Hospital Muñiz. Estas manifestaciones son poco específicas, y a veces son ocasionadas por

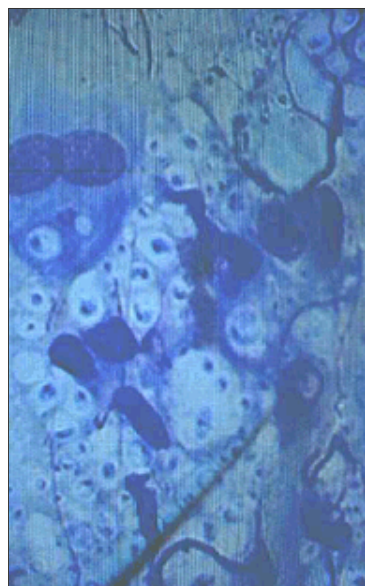


Examen microscópico directo de LCR con tinta china, 200 X, mostrando levaduras capsuladas de *C. neoformans*.

Otras infecciones concomitantes, como neumocitosis y tuberculosis. Clínicamente produce tos, expectoración mucosa o mucopurulenta, disnea, dolor torácico y raras veces hemoptisis. Radiológicamente se observan infiltrados pulmonares difusos y bilaterales, infiltrados intersticiales micronodulillares de tipo miliar, imágenes nodulares solitarias, cavidades y derrames pleurales. Estos últimos se observaron en dos de 22 casos de criptococosis respiratoria, examinados recientemente y el derrame pleural era serofibrinoso (30).

El diagnóstico de criptococosis pulmonar presenta dificultades, ya que el hallazgo de *C. neoformans* en el esputo o las secreciones broncoaspiradas no son pruebas suficientes para asegurar que se trata de una criptococosis pulmonar. Este último diagnóstico sólo puede certificarse por la biopsia pulmonar. Sin embargo, al analizar los datos de 22 pacientes, hemos podido concluir que en el caso de los enfermos con SIDA, con recuentos de linfocitos CD4 inferiores a 200/ μ L, la presencia de *C. neoformans* en las secreciones respiratorias obliga a realizar hemocultivos por lisis-centrifugación, estudio de LCR y determinación de antigenemia, a fin de diagnosticar una criptococosis diseminada que haya pasado inadvertida (30).

El 6 % de los enfermos presentan lesiones cutáneas, éstas son únicas o múltiples, papulosas y de aspecto moluscoide. En oportunidades se ha comprobado, en la misma lesión, la presencia de *C. neoformans* y *Molluscum contagiosum*, así como de *C. neoformans* e *H. capsulatum*. Con menor frecuencia se comprueban úlceras que asientan sobre una placa infiltrada.



Citodiagnóstico de Tzanck, tinción con Giemsa, 200 X', de una escarificación cutánea de una criptococosis diseminada

Las linfadenopatías diseminadas son también observadas en la criptococosis asociada al SIDA, no tienen nada de típico y sólo el hallazgo de *Cryptococcus* en la punción-aspiración de los ganglios o en las biopsias, permite el diagnóstico. Otras localizaciones son hepatitis, pericarditis, miocarditis y prostatitis. Esta última tiene gran importancia porque se estima que la próstata es un reservorio de *Cryptococcus*, aún después del tratamiento exitoso y que puede ser el punto de partida de las frecuentes recaídas de esta afección (36, 59). No es común la observación de lesiones óseas en la criptococosis asociada al SIDA, sin embargo, la médula ósea es habitualmente invadida por *C. neoformans* (3).

La mayor parte de los pacientes con criptococosis presenta una enfermedad por HIV muy avanzada, los recuentos de células CD4 son inferiores a 200/ μ L, sin embargo, la criptococosis es la primer enfermedad marcadora en la mitad de los enfermos. La lista de infecciones concomitantes es larga, se destacan por su elevada frecuencia la tuberculosis, la neumocitosis, las diarreas y las infecciones por virus de la familia Herpetoviridae.

Referente al diagnóstico, sobresale la importancia del examen microscópico directo del sedimento del LCR con tinta china, positivo en más del 80 % de los casos y los cultivos que son positivos en el 90 % de los pacientes. Los hemocultivos, realizados por la técnica de lisis-centrifugación con saponina, permiten el diagnóstico del 67 % de los pacientes y los resultados pueden obtenerse en menos de una semana. Los urocultivos, así como el examen microscópico del sedimento urinario, facilitan la demostración del *C. neoformans* en el 30 a 40 % de los enfermos. Su eficacia es mayor después del masaje prostático (3, 10, 43).

Otros materiales útiles pueden ser biopsias de médula ósea o hepática, punción-aspiración de ganglios linfáticos, mielocultivos, escarificaciones o biopsias cutáneas, etc.(3).

La demostración del antígeno capsular del *C. neoformans* en los fluidos orgánicos es un instrumento de diagnóstico de gran importancia. Se lleva a cabo por dos técnicas: la aglutinación de partículas de latex sensibilizadas con gamma-globulina de conejo anti-polisacárido capsular o por la prueba de ELISA. Los estudios comparativos de ambas reacciones han demostrado que sus resultados coinciden en la mayoría de los casos. La prueba de aglutinación es más simple en su realización y más económica (3, 8, 12).

La antigenemia es positiva en más del 95 % de los pacientes, la antigenorraquia acusa la presencia de polisacáridos capsular en el 93 % de los enfermos (su sensibilidad es equivalente a la de los cultivos del LCR) y el 82 % de los pacientes exhiben antigenuria positiva. Con los equipos actuales, la especificidad de esta reacción es muy alta y llega a ser absoluta en el LCR (3, 12).

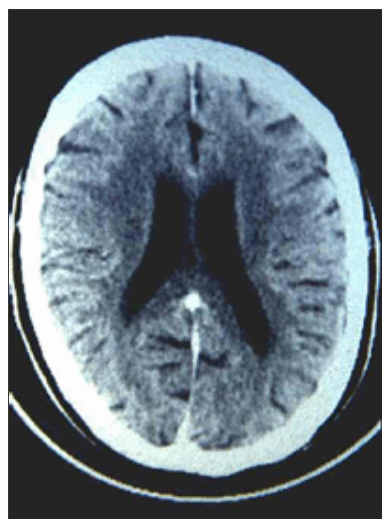
Actualmente, se considera que el tratamiento de elección para la criptococosis asociada al SIDA, es la asociación de anfotericina B por vía intravenosa, a razón de 0.7 a 0.8 mg/kg/día y 5-fluorocitosina por vía oral o intravenosa, a razón de 100 mg/kg/día, durante 2 semanas. Con este esquema inicial más del 80 % de los pacientes esteriliza el LCR, aún si esta meta no se obtuvo, es muy difícil que después de este plazo, el paciente presenta manifestaciones graves de criptococosis. Por lo tanto, después de la segunda semana, se le indica fluconazol por vía oral, a razón de 400 mg/día, por un lapso de diez semanas (42, 50). En un estudio se comparó la eficacia del fluconazol y el itraconazol en esta fase del tratamiento, si bien los resultados fueron bastante similares, el fluconazol obtuvo mayor número de pacientes con LCR estéril (55). Se recomienda controlar siempre la presión de apertura del LCR y cuando ésta excede los 250 mm de agua, debe indicarse la realización de punciones lumbares evacuatorias repetidas en forma diaria o día por medio, con la extracción de 20 a 25 mL de LCR. También puede efectuarse, en estos casos, el drenaje quirúrgico a nivel lumbar o de los ventrículos cerebrales. Este esquema terapéutico ha reducido la mortalidad de la criptococosis asociada al SIDA, desde un 20 a 30 % en la década pasada, a un 6 a 15 % en la actualidad (67).

Sin embargo, este esquema terapéutico no puede ser indicado en un buen número de países en los que no se comercializa la 5-fluorocitosina. Se recurre entonces a la segunda elección, a la administración de anfotericina B por vía intravenosa, en la dosis de 0.8 mg/kg/día, durante 6 a 8 semanas. Esta alternativa es menos eficaz que la anterior y tiene mayores efectos colaterales, en especial, trombosis venosas, anemia grave y toxicidad renal.

Otra posibilidad es indicar el fluconazol por vía oral o intravenosa, las dosis diarias varían de 400 a 800 mg, y deben mantenerse por 10 a 12 semanas. Esta droga es muy bien tolerada pero, administrada como tratamiento inicial y a la dosis de 400 mg/día, sólo produce la remisión clínica completa en el 20 % de los pacientes. Sin embargo, su eficacia aumenta cuando se emplean dosis más elevadas, actualmente se aconseja indicar 1.600 mg por vía intravenosa el primer día de tratamiento, seguido de la administración de 800 mg diarios por vía oral ó intravenosa durante 12 semanas. Con este esquema se consigue la esterilización del LCR en un lapso medio de 21 días y en el 83 % de los casos tratados (12, 50).

También se ha estudiado la eficacia de la administración conjunta del fluconazol en dosis de 400 mg/día con la 5-fluorocitosina a razón de 150 mg/kg/día, durante 10 semanas. Este esquema consiguió remisiones clínicas y micológicas en el 63 % de los casos, y se obtuvo la esterilización del LCR en un lapso medio de 23 días (42).

Con el objeto de reducir la toxicidad de la anfotericina B, se ha utilizado la administración de esta droga antifúngica asociada a Intralipid, liposomas y complejos lipídicos. La anfotericina B asociada a Intralipid, reduce la toxicidad renal del fármaco, pero no aumenta su eficacia (32). La anfotericina B liposomal resultó ser superior a la anfotericina B desoxicolato al producir la esterilización del LCR en un plazo de sólo dos semanas y tener una eficacia clínica ligeramente mayor. Por el contrario, la anfotericina B con complejos lipídicos, resultó ser menos eficaz, probablemente debido al hecho de que estos complejos lipídicos de gran tamaño no atraviesan la barrera hemato-encefálica (50).



Tomografía computarizada de cerebro, mostrando ausencia de lesiones focales, se observa atrofia cerebral, disminución de la sustancia blanca periventricular y profundización de las circunvoluciones. Todos son alteraciones producidas por el HIV, el paciente tenía además criptococosis meníngea que no ocasiona lesiones visibles en la tomografía.

La mayor parte de los fallecimientos por criptococosis meníngea se producen en las primeras tres semanas posteriores al diagnóstico. Pese al tratamiento, puede producirse la muerte de un número significativo de enfermos con cuadros de hipertensión endocraneana grave. La administración de anfotericina B durante estas primeras semanas, en cualquiera de los esquemas antes señalados, disminuye el número de decesos. Como ya se señaló, el control de hipertensión endocraneana es fundamental para la supervivencia del enfermo y las medidas adecuadas son aquellas que permiten evacuar el LCR, la administración de corticosteroides en altas dosis o acetazolamina no proporcionan resultados satisfactorios (67).

El itraconazol es un compuesto triazólico, altamente eficaz frente al *C. neoformans*, pero con mal pasaje a través de la barrera hemato-encefálica. Sus resultados en la criptococosis asociada al SIDA, han sido dispares y, en general, son considerados inferiores a los obtenidos con el fluconazol. Debe recordarse que el itraconazol presenta interacción con varias drogas de metabolización hepática elevada como la rifampicina y algunas drogas antirretrovirales inhibidoras de las proteasas. Esto impide su empleo más generalizado (42, 50).

El valor de los anticuerpos específicos en el tratamiento de la criptococosis, ha sido demostrado en modelos experimentales en animales. En la actualidad, se están preparando anticuerpos monoclonales humanizados, contra la cápsula de *C. neoformans* para ser empleados en la terapéutica clínica. Estos anticuerpos producen descenso de la

hipertensión endocraneana y de los niveles de polisacárido capsular en los fluidos orgánicos (12).

La supervivencia de los enfermos con criptococosis asociada al SIDA es corta, a pesar del tratamiento. En nuestro medio continúa observándose una tasa de letalidad del 35 % durante las primeras 3 ó 4 semanas, y la mayor parte de los restantes enfermos, sólo sobreviven 12 a 18 meses.

Se consideran signos de mal pronóstico, la presión de apertura elevada del LCR, las antigenemias y antigenorraquias superiores a 1/1.000, los cultivos de *C. neoformans* en varios materiales (LCR, sangre, esputo, punción aspiración de ganglio, etc), la presencia de menos de 8 células/ μ L en el sedimento del LCR, la alteración del estado de conciencia, los signos de hipertensión endocraneana, los recuentos de linfocitos CD4 inferiores a 50/ μ L y de linfocitos CD8 menores a 150/ μ L (9, 12, 42). Se estudiaron las citoquinas en sangre y LCR de pacientes con criptococosis asociada al SIDA, a fin de ver si algunas de estas sustancias eran indicadores de mal pronóstico. Pudo concluirse que los dosajes de TNF- μ por encima de los 50 pg/ml eran un indicador de mala evolución clínica. También se encontraron bajos niveles de IL-1 en la mayor parte de estos enfermos que tuvieron una rápida evolución fatal (5).



El parámetro más eficaz para controlar la evolución de la criptococosis con el tratamiento, es la negativización de los cultivos del LCR. La antigenemia y la antigenorraquia descienden muy lentamente, y sólo se tornan negativas después de muchos meses. Las recaídas post-terapéuticas son muy frecuentes, y se presentan en alrededor del 80 % de los enfermos. Por esta razón, es indispensable indicar un tratamiento supresivo o profilaxis secundaria. Habitualmente, se utilizan 200 mg diarios de fluconazol, durante lapsos superiores a un año. Este tratamiento demostró ser superior a la administración semanal de anfotericina B en dosis de 50 mg y al itraconazol por vía oral en dosis de 400 mg diarios (16).

Si bien, la Organización Panamericana de la Salud considera que no hay suficientes evidencias para aconsejar la supresión de la profilaxis secundaria con fluconazol en la criptococosis, hay numerosos datos a favor de esta posibilidad. Cuando se administra el tratamiento antirretroviral de alta eficacia y se consigue tornar indetectable la carga viral durante 6 meses, con restauración de la respuesta inmune, demostrada por recuentos de linfocitos T CD4 de 200/ μ L, las posibilidades de recaídas son casi nulas (16, 24, 48).

En relación a la profilaxis primaria, ésta ha sido estudiada en enfermos con recuentos de linfocitos CD4 iguales o inferiores a 100/ μ L. Pudo comprobarse que la administración preventiva de fluconazol en dosis de 200 mg/día, redujo la frecuencia de criptococosis meníngea y candidiasis esofágica. Otro estudio similar demostró la eficacia de este esquema profiláctico, en pacientes con recuentos del linfocitos CD4 inferiores a 68/ μ L. Pese a estas observaciones, la profilaxis primaria no se indica habitualmente en los pacientes con SIDA, debido a la relativa baja frecuencia de esta enfermedad, a la posibilidad de aumentar la resistencia microbiana de *Candida* y *Cryptococcus* al fluconazol, a las interacciones con otras drogas habitualmente indicadas en estos casos y al alto costo del tratamiento. Estas consideraciones no son enteramente válidas para países como la República Argentina, donde la incidencia de criptococosis es elevada y hay una gran proporción de personas HIV positivas que no siguen el tratamiento antirretroviral de alta eficacia (48, 49).

Neumocistosis

La neumocistosis es una infección producida por *Pneumocystis carinii*, un microorganismo eucariota, incultivable, que ha sido ubicado recientemente en el reino Fungi (14).

Su importancia como enfermedad que complica la evolución de la infección por HIV, fue puesta en evidencia durante los primeros años de la pandemia de SIDA. Fue, junto con el sarcoma de Kaposi, la primer afección marcadora reconocida (13). Hasta el advenimiento de la profilaxis primaria para la neumocistosis y la terapéutica antirretroviral, el 60 % de los pacientes con SIDA presentaba neumocistosis como primera infección oportunista y el 80 % de los enfermos HIV positivos con menos de 200 células CD4/ μ L de sangre padecían esta micosis (14). En la actualidad, su incidencia ha disminuído y se sitúa después de la tuberculosis, las neumonías bacterianas y la criptococosis (14).

El *Pneumocystis carinii*, descubierto por Carlos Chagas en 1911, es un microorganismo eucariota, incultivable "in vitro", que parasita el pulmón de diversas especies de mamíferos (ratas, ratones, hurones, equinos y humanos). El ciclo biológico de *P. carinii* no se conoce bien, debido a la imposibilidad de cultivarlo "in vitro". La fase trófica (trofozoito) es la infectante y se adhiere a los alveolocitos de tipo I. Seguidamente, se inicia la reproducción vegetativa que se produce por división binaria. Luego de varias divisiones tiene lugar la fase prequistica en la que se inicia el ciclo sexuado. Se produce la cariogamia que da origen a una fase diploid. Luego hay una meiosis que determina la producción de 4 a 8 núcleos, los que a su vez generan otros tantos esporos sexuales internos (esporozoitos). Esta última parte de la fase sexuada tiene lugar en los quistes, que en su mayor parte se ubican en la luz alveolar (15, 17). La ubicación taxonómica del *P. carinii* se ha discutido largamente. Dada su morfología, la imposibilidad de cultivarlo y su respuesta a los fármacos antiparasitarios y no a las drogas antifúngicas, se lo ubicó taxonómicamente durante mucho tiempo como un protozooario. Sin embargo, estudios moleculares más recientes han permitido comprobar que presenta una secuencia de RNA típicamente fúngica y determinantes antigénicos en su pared idénticos a los de los hongos levaduriformes. Por eso se lo incorporó como un nuevo miembro del reino de los hongos (15). Con su inclusión en el reino Fungi surge claramente la similitud entre el ciclo biológico de este microorganismo y el producido en algunos integrantes de la clase Ascomycotina, como *Schizosaccharomyces pombe*, con el que está estrechamente relacionado desde el punto de vista genético. Las razones de la inclusión de *P. carinii* dentro del reino Fungi son varias: el RNA ribosomal presenta una secuencia característica de los hongos; la pared celular incluye polisacáridos del tipo β 1-3 glucano, sus genes son codificadores de proteínas correspondientes a β tubulina, y el DNA mitocondrial es similar al observado en los hongos. Sin embargo, uno de los constituyentes más característicos del reino que es el ergosterol de la membrana plasmática, está ausente en el *P. carinii* y ésta es la razón de la falta de susceptibilidad a los antifúngicos más frecuentemente empleados en la clínica (17).

Los estudios epidemiológicos han demostrado que la infección por *P. carinii* se produce por vía inhalatoria, luego de la penetración de las formas de propagación de 1 a 2 μ m de diámetro. La mayor parte de las infecciones se originan durante el transcurso de la primera infancia, hasta los 4 años de edad, y es probable que se presenten como cuadros leves y autolimitados. La transmisión interhumana es posible, pero se desconoce su verdadera importancia y en la actualidad se considera que el contagio intrahospitalario entre pacientes no es común, por lo que no se recomienda el uso de barreras respiratorias. Como las variedades del *P. carinii* son específicas de cada especie animal, la fuente no humana de infección se ha descartado. Quedaría por dilucidar la existencia de un ciclo en la naturaleza, desconocido hasta ahora (20).

El hecho es que hasta hace poco tiempo se sostenía que los episodios de neumonía por *P. carinii* que se observaban en los adultos, eran reactivaciones de primoinfecciones adquiridas en la infancia. Actualmente, esta posibilidad ha sido casi por completo desechada, debido a que los estudios de autopsia no han demostrado la persistencia prolongada de este microorganismo en los pulmones. Por otra parte, se ha podido demostrar la existencia de DNA del *P. carinii* en muestras de aire mediante técnica de PCR (15).

Este microorganismo presenta dos componentes antigénicos mayores: una glucoproteína de 120 kDa, que estimula tanto la producción de anticuerpos como la inmunidad mediada por células y un complejo proteico de 45 a 55 kDa, que es un poderoso estimulante de la inmunidad mediada por células (15).

Una vez que la forma trófica del *P. carinii* se adhiere al alveolocito, se inicia un proceso inflamatorio cuyo resultado final es la producción de una neumonitis intersticial. Desde el punto de vista histopatológico resulta característico la existencia de un exudado proteinaseo, ligeramente eosinófilo en la luz alveolar, con proliferación de células alveolares y engrosamiento de los tabiques interalveolares, acompañado con un intenso infiltrado inflamatorio, constituido por células mononucleares con predominio de plasmocitos. Se han registrado también casos de proteinosis alveolares graves (15, 17, 20).

En los enfermos HIV- positivos su incidencia aumenta abruptamente cuando los recuentos de células CD4 descienden por debajo de 200 células/ μ L. Fue la causa más común de mortalidad en los pacientes con SIDA, y una de las enfermedades marcadoras más características. Sin embargo, el uso extendido de la profilaxis anti-*Pneumocystis*, el empleo de drogas antirretrovirales, así como el reconocimiento más temprano y el mejor manejo de esta afección, han reducido el peligro de esta grave infección.

Las manifestaciones clínicas son aquellas relacionadas con una infección respiratoria y un síndrome constitucional toxi-infeccioso. Los síntomas más comunes son fiebre, de hasta 39° C, sudores nocturnos, astenia, anorexia y pérdida de peso. Estos síntomas generales suelen ser las únicas manifestaciones clínicas durante algunas semanas a un mes, antes de la aparición de signos y síntomas respiratorios, en los pacientes con SIDA. Este último está constituido por disnea, taquipnea, tos seca e importante presión torácica inspiratoria. El examen semiológico de tórax no acusa signos de interés. Los estudios radiológicos suelen mostrar aumento de las imágenes intersticiales, con micronódulos, habitualmente simétricos y ubicados, de preferencia, en las zonas parahiliares. Con menor frecuencia pueden detectarse otras alteraciones radiológicas, tales como: cavidades, infiltrados difusos y condensaciones lobares. Se observan lesiones cavitarias biapicales en enfermos que siguen profilaxis con nebulizaciones de

pentamidina. En las formas de neumocistosis crónicas pueden producirse neumatoceles, algunos alcanzan los 10 cm de diámetro y pueden predisponer a la aparición de neumotórax graves. Sin embargo, esta última complicación también puede presentarse en ausencia de neumatoceles o ampollas. El derrame pleural es muy infrecuente, y su presencia suele sugerir la posibilidad de otros diagnósticos.

La neumocistosis diseminada o extrapulmonar aparece habitualmente en pacientes que han recibido profilaxis en base a nebulizaciones de pentamidina. Las localizaciones más comunes son: ganglios linfáticos, bazo, hígado, médula ósea, piel, tiroides, coroides de los ojos, glándulas suprarrenales, oídos, peritoneo, intestinos, meninges y páncreas (14).

La fiebre elevada, la disnea que requiere la asistencia respiratoria mecánica y la extensión de las lesiones radiológicas de los pulmones, son los marcadores más importantes de gravedad.

La evolución de la neumocistosis pulmonar suele ser subaguda o crónica, aún con tratamiento, la remisión de las manifestaciones clínicas y radiológicas no se produce rápidamente. La fiebre y los requerimientos de oxígeno no disminuyen durante varios días o una semana. Es común que se observe un empeoramiento, tanto de la disnea como de las alteraciones radiológicas pulmonares, durante la primera semana del tratamiento, pese a la mejoría del estado general. La remisión de las lesiones radiológicas de los pulmones suele demandar varias semanas. La disnea de esfuerzo sólo disminuye semanas o meses después.(19).

En cuanto a los estudios de laboratorio no específicos cabe destacar la importancia de la elevación de la concentración de la láctico-dehidrogenasa, la determinación de gases en sangre y el estudio funcional del aparato respiratorio.

La elevación de la concentración de la láctico-dehidrogenasa (LDH) se asocia al daño difuso del parénquima pulmonar. En la presencia de síntomas y antecedentes compatibles con el diagnóstico de neumocistosis, la elevación significativa de la concentración de esta enzima, es una prueba de gran importancia a favor del diagnóstico. Sin embargo, alrededor de un 7 % de los casos puede presentar niveles normales de LDH, por lo tanto no es útil como prueba de exclusión de diagnóstico de esta afección (17).

Los niveles de LDH se correlacionan bien con el grado de hipoxemia; es también una prueba de importancia para establecer el pronóstico de la enfermedad, ya que su elevación en forma significativa suele ser predictiva de la evolución grave y de la falla multiorgánica. También sus concentraciones decrecen en forma proporcional a la mejoría de la neumocistosis.

La centellografía con galio ha sido usada como una técnica de diagnóstico, dado que muestra precozmente imágenes de hipercaptación pulmonar. Sin embargo, esta prueba no es específica, una captación positiva refuerza la sospecha de neumocistosis sin confirmarla y cuando es negativa, brinda una fuerte evidencia en contra del diagnóstico de neumonía por *P. carinii*. Se considera que su especificidad es de alrededor del 80 % y su sensibilidad varía entre 94 y el 100 % (17).

También se han utilizado nebulizaciones con sustancias marcadas con tecnecio radioactivo 99 m. Esta prueba mide la permeabilidad del epitelio pulmonar y se positiviza en estadios tempranos de la neumonía por *P. carinii* (15).

Las lesiones extrapulmonares se localizan especialmente en los órganos ricos en sistema monocítico-histiocitario, tales como: el hígado, el bazo, las pleuras, la médula ósea y también los ojos. Cuando hay ataque multi-orgánico, la evolución es aguda y con frecuencia fatal. Suele acompañarse de fiebre elevada, deterioro del estado general, disminución de la agudeza visual, hepatosplenomegalia y derrame pleural. Los estudios ecográficos de abdomen o la tomografía computarizada suelen presentar imágenes hipodensas en el bazo y el examen de fondo de ojos muestra exudados algodonosos. Con menos frecuencia origina nódulos tiroideos (14).

Su identificación se realiza en forma directa a través de la observación de los quistes, en la tinción de Grocott de 4 a 6 µm de diámetro, de color pardo, paredes gruesas y con 4 a 8 esporozoitos en su interior. Con la coloración de hematoxilina/eosina los quistes no se tiñen y adquieren un aspecto de exudado rosado muy característico. Con coloraciones especiales (metenamina plata de Grocott, Giemsa), pueden observarse los quistes, que se reconocen rápidamente en medio del exudado alveolar (15). La técnica de Giemsa es útil para la visualización de las formas tróficas, y la inmunofluorescencia directa con anticuerpos monoclonales facilita la detección de todos los estadios evolutivos. En los extendidos de secreciones respiratorias pueden utilizarse además de las técnicas mencionadas, las coloraciones de azul de toluidina O y de Gram Weigert. Las muestras clínicas más utilizadas para el diagnóstico son el lavado broncoalveolar, las biopsias transbronquiales y el esputo inducido mediante nebulizaciones con solución salina hipertónica. En los niños se ha propuesto recientemente el empleo de una reacción de PCR en el lavado nasofaríngeo (41).

Los métodos indirectos de diagnóstico a través de la búsqueda de antígenos o anticuerpos no han dado resultados de utilidad clínica. La mayor parte de las personas tienen anticuerpos contra el *P. carinii* a partir de los 4 años de edad. No resulta infrecuente por otra parte, que pacientes severamente inmunocomprometidos exhiban reacciones serológicas negativas mientras cursan una neumocistosis activa.

La demostración del microorganismo en material obtenido por fibrobroncoscopia con lavado broncoalveolar, secreciones bronquiales o biopsias endoscópicas, tiene valor diagnóstico. El diagnóstico de las recidivas debe realizarse basándose en un cuadro clínico compatible y no simplemente por el hallazgo del microorganismo que puede persistir en las secreciones broncoalveolares, aún después de superado el cuadro clínico con tratamiento adecuado (14).

La asociación de sulfametoxazol con trimetoprima (cotrimoxazol) es la droga de elección en el tratamiento inicial de la neumocistosis, ya que proporciona 80 % de éxitos terapéuticos. Las dosis empleadas son del orden de los 15 a 20 mg/kg/día de trimetoprima. Su administración por vía oral se recomienda en pacientes con una Pa O₂, tomada con el aire de la habitación, mayor 70 mm Hg. Se utilizan comprimidos de 800 mg de sulfametoxazol y 160 mg de trimetoprima y la dosis diaria se divide en tomas cada 6 horas. Las ampollas para aplicación por vía intravenosa se reservan para enfermos con Pa O₂, menor de 70 mm Hg. El tratamiento debe prolongarse durante 21 días para los HIV-positivos.

Aproximadamente un 25 % de los pacientes sufre efectos colaterales, tales como: perturbaciones gastrointestinales, fiebre, erupciones cutáneas, alteraciones de las enzimas hepáticas y depresión de la médula ósea con citopenia. Estos efectos tóxicos suelen detectarse entre los 6 y 10 días de iniciado el tratamiento. El más grave es la citopenia y suele indicarse, para evitarlo, el uso simultáneo de leucovorina. Esta última droga sólo reduce la neutropenia pero tiene escaso impacto sobre el resto de los efectos colaterales, y está demostrado que disminuye la eficacia terapéutica del cotrimoxazol.

En los pacientes con hipoxemia acentuada, con Pa O₂, menor de 70 mm Hg, se aconseja la administración de corticosteroides, a razón de 40 mg de prednisona cada 12 horas, durante los primeros 5 días, para reducir la dosis a la mitad durante los 5 días siguientes, y a la cuarta parte (20 mg/1 vez por día) en los últimos 11 días de tratamiento. La utilización de corticosteroides reduce la agravación de los síntomas observada durante los primeros días de tratamiento, debida, probablemente, a la brusca muerte de elementos fúngicos, con liberación masiva de antígenos e intensificación de la respuesta inflamatoria (15, 17).

Como alternativas del cotrimoxazol se han empleado la pentamidina intravenosa, la asociación de trimetoprima con dapsone, la clindamicina unida a la primaquina, el atovacuone y el trimetrexate.

La pentamidina se administra por vía intravenosa, a razón de 4 mg/kg/día, durante 21 días. Suele producir más efectos colaterales que el cotrimoxazol y es menos eficaz en los casos graves (17).

La asociación de dapsone a razón de 100 mg/día con trimetoprima en dosis de 20 mg/kg/día, ambos por vía oral y durante 21 días, proporciona resultados similares al cotrimoxazol en los casos moderados. La imposibilidad de usarlo por vía parenteral impide su empleo para los casos graves.

La administración de clindamicina por vía oral o intravenosa asociada a primaquina, proporciona un 75 % de éxitos terapéuticos en pacientes tratados por primera vez. La clindamicina se indica a razón de 1.8 g/día ó 2.4 g/día, divididos en dosis cada 8 horas. La primaquina sólo puede darse por vía oral y la dosis diaria es de 30 mg (14).

El atovacuone se utiliza por vía oral, en dosis de 1.5 g cada 8 horas, durante 21 días. Debido a la menor biodisponibilidad de los comprimidos, se ha propuesto recientemente el empleo de una suspensión. Los resultados obtenidos son inferiores a los proporcionados por cotrimoxazol (17).

La profilaxis en neumocistosis se practica mediante la administración de tratamientos preventivos o de mantenimiento, con el propósito de reducir su incidencia o disminuir el riesgo de nuevos episodios. Se ha comprobado que los enfermos que sufrieron una neumonía por *P. carinii* presentan una tasa de recidiva del 50 al 60 % en un año, si no reciben ningún tratamiento de mantenimiento. En la actualidad, este tipo de tratamiento es llamado profilaxis secundaria. En enfermos con compromiso grave de la inmunidad la posibilidad de contraer una neumonía por *P. carinii* es elevada, así las personas con recuentos de células CD4 inferiores a 200/μL tienen casi 5 veces más posibilidad de sufrir esta afección. Esta es la razón de instaurar una profilaxis primaria. El cotrimoxazol es el tratamiento más eficaz en ambos casos. La dosis habitual es de 800 mg-160 mg/día o día por medio. Con el primer esquema se asegura además una disminución significativa del riesgo de toxoplasmosis cerebral y de infecciones bacterianas. Económicamente es la mejor alternativa, y su mayor limitación reside en los efectos colaterales.

La tolerancia es más baja en pacientes que presentan recuentos de células CD4 inferiores a 100/μL. La administración de dosis pequeñas y progresivamente crecientes de cotrimoxazol mejora la tolerancia. Este proceso de desensibilización debe hacerse bajo estricta vigilancia médica (16, 19).

Las nebulizaciones con isotianato de pentamidina, en dosis de 300 mg cada 14 a 28 días, son una alternativa para pacientes que no toleren el cotrimoxazol. Las nebulizaciones deben realizarse en habitaciones que cuenten con purificador de aire de alta eficacia o al menos tengan una buena ventilación. Para su aplicación sólo son útiles los nebulizadores ultrasónicos del tipo Respigard II y el personal de salud que intervenga en esta operación debe usar una barrera de

protección respiratoria eficiente. El uso simultáneo de broncodilatadores aumenta la eficacia de la nebulización con pentamidina (16).

Los inconvenientes del tratamiento con nebulizaciones son: su menor eficacia, particularmente notable en pacientes con compromiso inmunitario grave (HIV-positivos con menos de 100 células CD4/ μ L); la imposibilidad de controlar la neumocistosis extrapulmonar; el mayor costo por las instalaciones necesarias, el riesgo de incrementar la transmisión de la tuberculosis al producir aumento de la tos y los estornudos (16).

Con cierta frecuencia se han observado casos atípicos de neumocistosis pulmonar, con evolución más crónica e infiltrados pulmonares localizados en los vértices, con caracteres clínicos y radiológicos muy parecidos a la tuberculosis, que son producidas por la falta de penetración del aerosol con pentamidina en las áreas superiores del pulmón. Para evitar este problema se recomienda la aplicación de la nebulización con el paciente en posición de supinación.

La diaminodifenilsulfona (Dapsone) puede ser utilizada, tanto para la profilaxis primaria como para la secundaria de la neumocistosis. La dosis óptima es 50 mg cada 12 horas. Los efectos colaterales más comunes son erupciones cutáneas, alteraciones hematológicas (anemia, hemólisis y leucopenia), elevación de las transaminasas y disturbios gastrointestinales.

El dapson también puede aplicarse con pirimetamina, a razón de 50 mg/día de la primera y 50 mg semanales de la segunda droga. Debe suministrarse junto con 25 mg semanales de ácido fólico. La ventaja del tratamiento combinado es que brinda protección frente a la toxoplasmosis cerebral. Produce efectos colaterales semejantes a los de dapson en el 25 % de los casos (16, 19).

Otras alternativas como sulfadoxina-pirimetamina y el atovaquone no han sido exitosas.

En los niños, la neumocistosis es la segunda causa de neumopatías graves entre los enfermos HIV-positivos, superada por la neumonía linfóide. El recuento de células CD4 suele ser una guía de difícil interpretación en estos casos, debido al alto número de estas células que poseen los niños de corta edad. Deberían considerarse los siguientes números como guía para iniciar el tratamiento preventivo: menos de 1500/ μ L durante el primer año de vida, menos de 750/ μ L en el segundo año, menos de 500/ μ L entre el tercer año y el quinto y luego menos de 200 CD4/ μ L. Sin embargo, muchos expertos sostienen que todo niño HIV positivo debería recibir profilaxis para la neumocistosis durante el primer año de vida. En los adultos se aconseja controlar estrechamente a las personas HIV-positivas con menos de 500 CD4/ μ L. En ellos debe repetirse el recuento cada 6 meses e iniciar el tratamiento cuando se llegue a 200/ μ L o cuando tenga fiebre de causa desconocida durante 2 semanas, o si presenta candidiasis orofaríngea o sarcoma de Kaposi o linfoma.

El tipo de profilaxis a implantar debe elegirse entre las tres alternativas principales que hemos dado, teniendo en cuenta que necesariamente será prolongada, razón por la cual se considerarán en la elección los siguientes puntos: eficacia, tolerancia, interacción con otros medicamentos, costo y la gravedad del estado inmunitario del paciente (17).

Bibliografía

1. **Adler, M.W., ABC of AIDS.** 1991. 2nd Edition. British Medical Journal.
2. **Aly, R., Berger, T.:** Common superficial fungal infections in patients with AIDS. Clin. Infect. Dis. 1996. 22 (Supl. 2): 128-131.
3. **Arechavala, A.I., Robles, A.M., Negroni, R., Bianchi, M., Taborda, A.:** Valor de los métodos directos e indirectos de diagnóstico en las micosis sistémicas asociadas al SIDA. Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo. 1993. 35 (2): 163-169.
4. **Arechavala, A.I., Bianchi, M., Robles, A.M.:** Tipificación de 477 cepas de Candida de la mucosa oral en pacientes HIV positivos. Revista Argentina de Micología. 1996. 19 (3): 14-17.
5. **Arechavala, A., Baiges, D., Negroni, R., Alonso, B.:** Study of some lymphocyte subset counts and cytokine levels in cryptococcosis associated with AIDS. Rev. Iberoam. Micol. 1997. 14: 160-163.
6. **Arechavala, A., Euguchi, K., Iovannitti, C., Negroni, R.:** Utilidad del enzimoimmunoensayo para el diagnóstico de la histoplasmosis asociada al SIDA. Rev. Arg. Micol. 1997. 20: 24-28.
7. **Arrizabalaga Aguirreazaldegui, J., Rodríguez Arrondo, F., Iribarren Loyarte, J.A., von Wichmann de Miguel M.A.:** Problemas de la infección por Candida en el paciente VIH positivo. Rev. Clin. Española. 1997. 197: 44-48.
8. **Bava, A.J.:** Criptococosis en la República Argentina. Rev. Argent. Micol. 1993. 16 (3): 3-41.
9. **Bava, A.J., Arechavala, A., Robles, A.M., Bianchi, M., Negroni, R.:** Pronóstico de la criptococosis asociada al SIDA a través de algunas pruebas de laboratorio. Rev. Argent. de Infectología. 1999. 12 (4): 3-7.

10. **Bianchi, M., Robles, A.M., Vitale, R., Helou, S., Arechavala, A., Negroni, R.**: The usefulness of blood culture in diagnosing HIV-related systemic mycoses: evaluation of a manual lysis centrifugation method. *Medical Mycology*. 2000. 38: 77-80.
11. **Broder, S., Merigan, Th., Bolognesi, D.**: 1994. Text book of AIDS medicine. Williams & Williams. Baltimore, Philadelphia.
12. **Casadevall, A., Perfect, J.**: *Cryptococcus neoformans*. ASM Press. 1998. Washington. D.C.
13. **Chandler, F.W.**: Pathology of the mycoses in patients with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). In: Mc Ginnis. *Current Topics in Medical Mycology*. 1985. Vol. 1. pp. 1-23. Springer-Verlag. New York, Berlin.
14. **Corti, M., Negroni, R.**: Infecciones por *Pneumocystis carinii*. En: Benetucci, J. y colaboradores. *SIDA y enfermedades asociadas*. Fundación Ayuda al Inmunodeficiente (FUNDAI), Buenos Aires. 2001, pp. 325-300.
15. **Cushion, M.T.**: *Pneumocystis carinii*. In: Ajello, L., Hay, R. (eds). *Medical Mycology*. Topley and Wilson's Microbiology and Microbial Infections. Ninth Edition. Arnold. London, Sydney, Auckland, 1998. Pp. 645-683.
16. **Cuchi, P., Mazin, R., Rodriguez, R., Schmuñis, G., Weissenbacher, M.**: Pautas para la Prevención de Infecciones Oportunistas en personas con VIH o SIDA en América Latina y el Caribe. Actualización 2000. Organización Panamericana de la Salud. Organización Mundial de la Salud. 2000. Washington. D.C.
17. **Daar, E.S., Meyer, R.D.**: Infecciones bacterianas y micóticas. En: White D., Gold, J.W. *Tratamiento médico de pacientes con SIDA*. Clínicas Médicas de Norteamérica. Interamericana. 1992. McGraw-Hill, México.
18. **De Vita, V., Hellman, S., Rosenberg, S.A.**: *AIDS. Etiology, diagnosis, treatment and prevention*. J.B. Lippincott Company. 1992. Philadelphia, 3rd Edition.
19. **Decker, C., Mansur, H.**: *Pneumocystis carinii*. In: Yu, V., Morigan, Th., Barriere, St. *Antimicrobial Therapy and Vaccines*. Williams & Williams. 1999. Baltimore. Philadelphia. Pp. 1128-1136.
20. **Dei-Cas**: *Pneumocystis infections: the iceberg?* *Medical Mycology*. 2000. 38 (Suppl. 1): 23-32.
21. **Denning, D.**: State of the art clinical article. *Invasive Aspergillosis*. *Clin. Infect. Dis.* 1998. 26: 781-805.
22. **Drouhet, E.**: Penicillosis due to *Penicillium marneffei*: a new emerging systemic mycosis in AIDS patients travelling or living in southeast-Asia. Review of 44 cases reported in HIV infected patients during the last 5 years compared to 44 cases of non AIDS patients reported over 20 years. *J. Mycol. Med.* 1993. 4: 195-224.
23. **Dupont, B., Richardson, M., Verweij, P.E., Meis, J.F.G.**: *Invasive Aspergillosis*. *Medical Mycology*. 2000. 38 (Suppl. 1) 215-224.
24. **Dupont, B., Crewe Brown, H., Westermann, K., Martins, M.D., Rex, J.H., Lortholary, O., Kauffmann, C.A.**: *Mycosis in AIDS*. *Medical Mycology* 2000. 38: (Suppl. 1): 259-267.
25. **Elías Costa, M.R., Carnovale, S., Relloso, M.S.**: Oropharyngeal candidosis in AIDS patients: an epidemiological study using restriction analysis of *Candida albicans* total genomic DNA. *Mycoses*. 1999. 42: 41-46.
26. **Graybill, J.R.**: The future of antifungal therapy. *Clin. Infect. Dis.* 1996. 22 (Suppl. 2): 166-178.
27. **Halline, A.G., Maldonado-Lutomirsky, M., Ryoo, J.W., Pau, A., Pursell, K.**: Colonic histoplasmosis in AIDS: unusual endoscopic findings in two cases. *Gastrointestinal Endoscopy* 1997. 45: 199-204.
28. **Helou, S., Robles, A.M., Arechavala, A., Bianchi, M., Negroni, R.**: Criptococosis respiratoria en pacientes VIH positivos. *Rev. Iberoam. Micol.* 1999. 16: 126-129.
29. **Hecht, F. M., Wheat, J., Korzun, A.H., Hafner, R. et al.**: Itraconazole maintenance treatment for histoplasmosis in AIDS: a prospective multicenter trial. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes a Human Retrovirology*. 1997. 16: 100-107.
30. **Helou, S., Bianchi, M., Robles, A.M., Negroni, R., Arechavala, A.**: Nocardiosis asociada al SIDA. *Rev. Arg. Micología*. 1998. 21: 5-12.
31. **Imwidthaya, P.**: Update of penicillosis *marneffei* in Thailand. Review article. *Mycopathologia* 1994. 127 (3): 135-137.
32. **Joly, V., Aubry, P., Ndayiragide, A., Carriere, I., et al**: Randomized comparison of amphotericin B Deoxycholate dissolved in dextrose or Intralip for the treatment of AIDS-associated *Cryptococcal Meningitis*. *Clin. Infect. Dis.* 1996. 23: 556-562.
33. **Krolewiecki, A., De Carolis, L., Solari, R., Metta, H., Arechavala, A., Negroni, R.**: Nocardiosis pulmonar en un paciente con SIDA. *Rev. Argent. Micol.* 1993. 16 (1): 15-20.
34. **Kwon-Chung, K.J., Bennett, J.E.**: *Medical Mycology*. Lea & Febiger. 1992. Philadelphia, London.
35. **Latgé, J.P.**: *Aspergillus fumigatus* and aspergillosis. *Clin. Microbiol. Rev.* 1999. 30: 310-350.
36. **Lerner, P.I.**: *Nocardia species.*, **Edwards, J.E.**: *Candida species.*, Sugar, A.: Agents of mucormycosis and related species., **Rex, J.H.**: *Sporothrix schenckii*, **Diamond, R.D.**: *Cryptococcus neoformans.*, Bollock, W.E.: *Histoplasma capsulatum.*,
37. **Stevens, D.A.**: *Coccidioides immitis.*, **Hay, R.J.**: Dermatophytosis and other superficial mycoses. In: Mandell, G.L., Bennett, J.E., Dolin, R.: *Principles and practice of Infectious Diseases*. Fourth Edition. 1995. pp. 2273-2386, Churchill Livingstone, New York.
38. **Levy, J.A.**: *AIDS. Pathogenesis and treatment*. Marcel Dekker, Inc. 1989. New York.

39. **Maenza, J.R., Keruly, J.C., Moore, R.D., Chaisson, R.E., Merz, W.C., Gallant, J.E.:** Risk factors for fluconazole-resistant candidiasis in human deficiency virus-infected patients. *J. Infect. Dis.* 1996. 173: 219-225.
40. **Marques, S.A., Shikanai-Yasuda, M.A.:** Paracoccidioidomycosis associated with immunodepression, AIDS and Cancer. In: Franco, M., Lacaz, C. da S., Restrepo, A.M., Del Negro, G.: *Paracoccidioidomycosis*. 1994. pp. 393-405. C.R.C. Press. Inc. Boca Raton, Fl..
41. **Marques, S.A., Robles, A.M., Tortorano, A.M., Tuculet, M.A., Negroni, R., Mendes, R.P.:** Mycoses associated with AIDS in the Third World. *Medical Mycology*. 2000. 38 (Suppl. 1): 369-379.
42. **Miller, R.F.:** *Pneumocystis carinii* infection in non-AIDS patients. *Current opinion in Infectious Diseases* 1999. 12: 371-377.
43. **Miró Meda, J.M., Mallolas Masfarrer, J., Moreno-Camacho, A., Marco Reverter, F., García Alcaide F.:** Infecciones por *Cryptococcus neoformans* en pacientes infectados y no infectados por el VIH. *Rev. Clin. Española*. 1977. 197: 49-59.
44. **Negroni, R.:** Micosis en pacientes con SIDA. *Rev. Argent. Micol.* 1990. 13 (1): 3-14.
45. **Negroni, R., Robles, A.M., Arechavala, A., Taborda, A.:** Histoplasmosis diseminada en pacientes con SIDA, su evolución y tratamiento. *Rev. Argent. Micol.* 1991. 14 (2): 5-12.
46. **Negroni, R.:** Avances en el diagnóstico de laboratorio de las micosis profundas. *Rev. Argent. Micol.* 1994. 17 (1): 3-13.
47. **Negroni, R., Robles, A.M., Arechavala, A.:** Histoplasmosis progresiva. Estudio en un lapso de 10 años. *Rev. Argent. Micol.* 1994. 17 (1): 14-21.
48. **Negroni, R., Iovannitti, C., Arechavala, A., Carnovale, S., Euguchi, K.:** Preparación y estudio de un exoantígeno de la fase levaduriforme de *Histoplasma capsulatum* para reacciones serológicas. *Rev. Iberoamed. Micol.* 1998. 15: 282-285.
49. **Negroni, R.:** Micosis asociadas al SIDA. En: Benetucci, J. y colaboradores. *SIDA y enfermedades asociadas*. Fundación de Ayuda al Inmunodeficiente (FUNDAI). Buenos Aires 2001. Pp. 301-324.
50. **Negroni, R.:** La histoplasmosis asociada al SIDA en los años del tratamiento antirretroviral (T.A.R.). *El Muñiz Hoy*. 2000. 3 (4): 102-107.
51. **Nguyen, M.H., Graybill, J.R.:** *Cryptococcus neoformans*. In: Yu, V., Morigan, T.C., Barrier, S.L.: *Antimicrobial therapy and vaccines*. Williams & Williams. 1999. Baltimore. Pp. 1085-1094.
52. **Parkin, J.M., Peters, B.S.:** *Differential Diagnosis in AIDS. A color guide*. Mosby year Book, St. Lous. 1991. Baltimore. Boston.
53. **Penneys, N.S.:** *Skin manifestations of AIDS*. J.B. Lippincott Co. 1990. Philadelphia.
54. **Pettersson, T., Revankar, S., Kirkpatrick, W.R., Dib, O., Fothergill, A., Redding, S.W., Sutton, D.A., Rinaldi, M.G.:** Simple method for detecting fluconazole-resistant yeast with chromogenetic agar. *J. Clin. Microbiol.* 1996. 34: 1794-1797.
55. **Pillay, T., Pillay, D.G., Bramdev, A.:** Disseminated histoplasmosis in human immunodeficiency virus-infected African child. *Pediatric Infectious Diseases Journal*. 1997. 16: 217-218.
56. **Powderly, W.G.:** Recent advances in the management of cryptococcal meningitis in patients with AIDS. *Clin. Infect. Dis.* 1996. 22 (Suppl. 2): 119-127.
57. **Raza, J., Harris, M.T., Bauer, J.J.:** Gastrointestinal histoplasmosis in a patient with acquired immune deficiency syndrom. *Mount Sinai Journal of Medicina*. 1996. 63: 136-140.
58. **Rieg, G.K., Shah, P.M., Helm, E.B., Just-Nubling, G.:** Succesful therapy of disseminated histoplasmosis in AIDS with liposomal anfotericin B. *Mycoses* 1999. 42: 117-120.
59. **Rodero, L., Losso, M., Canteros, C., Hochenfellner, F., Davel, G.:** *Candida dubliniensis*: primer aislamiento en la Argentina. *Rev. Argent. Microbiol.* 1998. 30: 39-41.
60. **Sarosi, G., Davies, A.:** *Fungal Diseases of the Lung*. 2nd Edition. Raven Press, 1993. New York,
61. **Scapellato, P.G., Desse, J., Negroni, R.:** Acute disseminated histoplasmosis and endocarditis. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo* 1998. 40: 19-22.
62. **Singh, P.N., Ranjana, K., Singh, Y. I., Singh, K.P. et al.:** Indigenous disseminated *Penicillium marneffei* infection in the State of Manipur, India: Report of 4 autochthoconous cases. *J. Clin. Microbiol.* 1999. 37: 2699-2702.
63. **Singh, V.R., Smith, D.K., Lawrence, J., Kelly, P.C., Thomas, A.R. Spitz, B., Sarosi, G.A.:** Coccidioidomycosis in patients infected with human immunodeficiency virus: review of 91 cases at the single institution. *Clin. Infec. Diseases*. 1996. 23: 563-568.
64. **Sirisanthana, T., Supparatpinyo, K., Chariyalertsak, S. et al.:** Clinical presentation of 74 HIV-infected patients with disseminated *Penicillium marneffei* infection. *J. Infect. Diseases and antimicrobial Agents*. 1998. 15 (2) 65-68.
65. **Sirisanthana, T., Supparatpinyo, K.:** Epidemiology and management of penicilosis in human immunodeficiency virus-infected patients. *Intern. J. Infect. Dis.* 1998. 3: 48-53.
66. **Stevens, D.A.:** Itraconazole in cyclodextrin solution. *Pharmacotherapy*. 1999. 19: 603-611.
67. **Vanden Bossche, H., Mackenzie, D.W.R., Cauwenbergh, G., Van Cutsen, J., Drouhet, E., Dupont, B.:** *Mycoses in AIDS patients*. Plenum Press. 1990. New York, London.
68. **Van der Horst, Ch. N., Saag, M.S., Gretchen, A.G., Hamill, R.J. et al.:** Treatment of criptococcal meningitis associated with the adquired immunodeficiency syndrome. *N. Engl. J. Med.* 1997. 337: 15-21.
69. **Viviani, M.A., Tortorano, A.M.:** *Penicillium marneffei*. In: Ajello, L., Hay, R. (eds). *Topley & Wilson's Microbiology and Microbial Infections*. 9th. Edition. Arnold. London, Sydney.

Auckland. 1998. Pp. 409-419.

70. **Warnock, D.W., Richardson, M.D.:** Fungal Infection in the compromised patient. 2nd. Edition. John Wiley & Sons. 1991. Chichester. New York.
71. **Wheat, J.:** Histoplasma capsulatum antigen detection: comparison of the performance characteristics of a new inhibition immunoassay to those of an established antibody sandwich immunoassay. J. Clin. Microbiol. 1999. 37: 2387-2389.
72. **Wheat, J., Mc Whinney, S., Hafner, R., Mc Kinsey, D., et al.:** Treatment of histoplasmosis with fluconazole in patients with acquired immunodeficiency syndrome. Amer. J. Med. 1997. 103: 223-232.
73. **White, M.H.:** Is vulvovaginal candidiasis an AIDS-related illness? Clin. Infect. Dis. 1996. 22 (Suppl. 2): 124-127.

NOTA: Toda la información que se brinda en este artículo es de carácter investigativo y con fines académicos y de actualización para estudiantes y profesionales de la salud. En ningún caso es de carácter general ni sustituye el asesoramiento de un médico. Ante cualquier duda que pueda tener sobre su estado de salud, consulte con su médico o especialista.